Postverlagsort Berlin

ZEITSCHRIFT
FÜR
KINDERHEILKUNDE

BEGRÜNDET VON
H. FINKENSTEIN L. LANGSTEIN · M. v. PFAUNDLER
C. v. PIRQUET · B. SALGE

HERAUSGEGEBEN VON

PH. BAMBERGER, HEIDELBERG
C. BENNHOLDT-THOMSEN, KÖLN
R. DEGKWITZ, NEW YORK
W. KELLER, FREIBURG I. BR.
H. KLEINSCHMIDT, HONNEF/RH.
H. RIETSCHEL, WÜRZBURG
E. ROMINGER, FREIBURG I. BR.
B. DE RUDDER, FRANKFURT A. M.
A. WISKOTT, MÜNCHEN

85. BAND, 6. (SCHLUSS-)HEFT
MIT 44 TEXTABBILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 23. AUGUST 1961

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1961

Z. Kinder-
heilk.

Preis DM 25,60

Zeitschrift für Kinderheilkunde

Begründet 1910. Herausgegeben von H. Finkenstein, E. Freudenberg, L. Langstein, M. v. Pfaundler, C. v. Pirquet, B. Salge, B. de Rudder, W. Keller, R. Degkwitz, E. Rominger u. a. Berlin, Springer.

Die Zeitschrift erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskripte nehmen entgegen:

Professor *Dr. C. Bennholdt-Thomsen*, Köln, Universitätskinderklinik,

Professor *Dr. Dr. h. c. E. Rominger*, Freiburg i. Br., Bergleweg 4,

Professor *Dr. B. de Rudder*, Frankfurt a. M.-Süd 10, Ludwig-Rehn-Str. 14.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20,— für den 16seitigen Druckbogen jedoch im Höchstfalle DM 60,— für die Arbeit.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der photomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer photomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0,30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist und den Verfasser auf die Aufnahmebedingungen aufmerksam gemacht hat.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg 1
Postfach 3027
Fernsprecher 2 79 01
Fernschreiber 04-61 723

Berlin-Wilmersdorf
Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 83 03 01
Fernschreiber 01-83 319

85. Band — 6. (Schluß-)Heft

Inhaltsverzeichnis

Seite

Stickl, H., u. H. Aufmkolk, Neuraminsäurehaltige Körpersubstanzen in ihrer Wirkung auf das Bakterienwachstum. Ein Beitrag über Natur und Vorkommen unspezifischer Resistenzfaktoren. Mit 9 Textabbildungen . . 583

Plenert, W., Die Entwicklung des subcutanen Fettgewebes im frühen Kindesalter. Mit 21 Textabbildungen 599

Zöllner, H. u. W. Plenert, Studien über Serumlipide im Kindesalter. I. Die Schwankungen der Serumlipide bei gesunden Kindern. Mit 3 Textabbildungen 623

Klimt, F., Die Keuchhustenlunge im Röntgenbild. Befunde bei 319 keuchhustenkranken Kindern. Mit 2 Textabbildungen 633

Wechselberg, K., Funktionsphonokardiographische Analyse akzidenteller systolischer Herzgeräusche im Kindesalter. Mit 6 Textabbildungen . . . 653

Matthes, A., Die psychomotorische Epilepsie im Kindesalter. III. Mitteilung. Mit 2 Textabbildungen 668

Sluga, W., H. Tschabitscher u. E. Zweymüller, Diagnostische Beurteilung eines familiären spastischen Syndroms. Mit 1 Textabbildung 686

Autorenverzeichnis 695

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Karotten braucht das Baby sehr,
doch sind sie so ja viel zu schwer.
Ganz klar ergibt die Analyse:
Bekömmlicher sind HIPP-Gemüse!

Die natürlichen Vitamine und Mineralstoffe des Gemüses werden durch die Feinstzerkleinerung bei der Homogenisierung in HIPP-Gemüsen besser auswertbar. So wird z. B. das Karotin der Karotte um ein Vielfaches höher ausgewertet als bei Verzehr von rohen oder auch selbst gekochten Karotten. So kann die Säuglingsernährung heute schon sehr frühzeitig durch homogenisierte HIPP-Gemüse ergänzt und wertvoller gestaltet werden.

HIPP Gemüse und Früchte für das Baby

Fordern Sie Literatur und Muster an vom HIPP-Werk, München 19

Tuberkulose-Jahrbuch 1959

Herausgegeben von Dr. Fritz Kreuser,
Obermedizinalrat i. R., Generalsekretär des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose

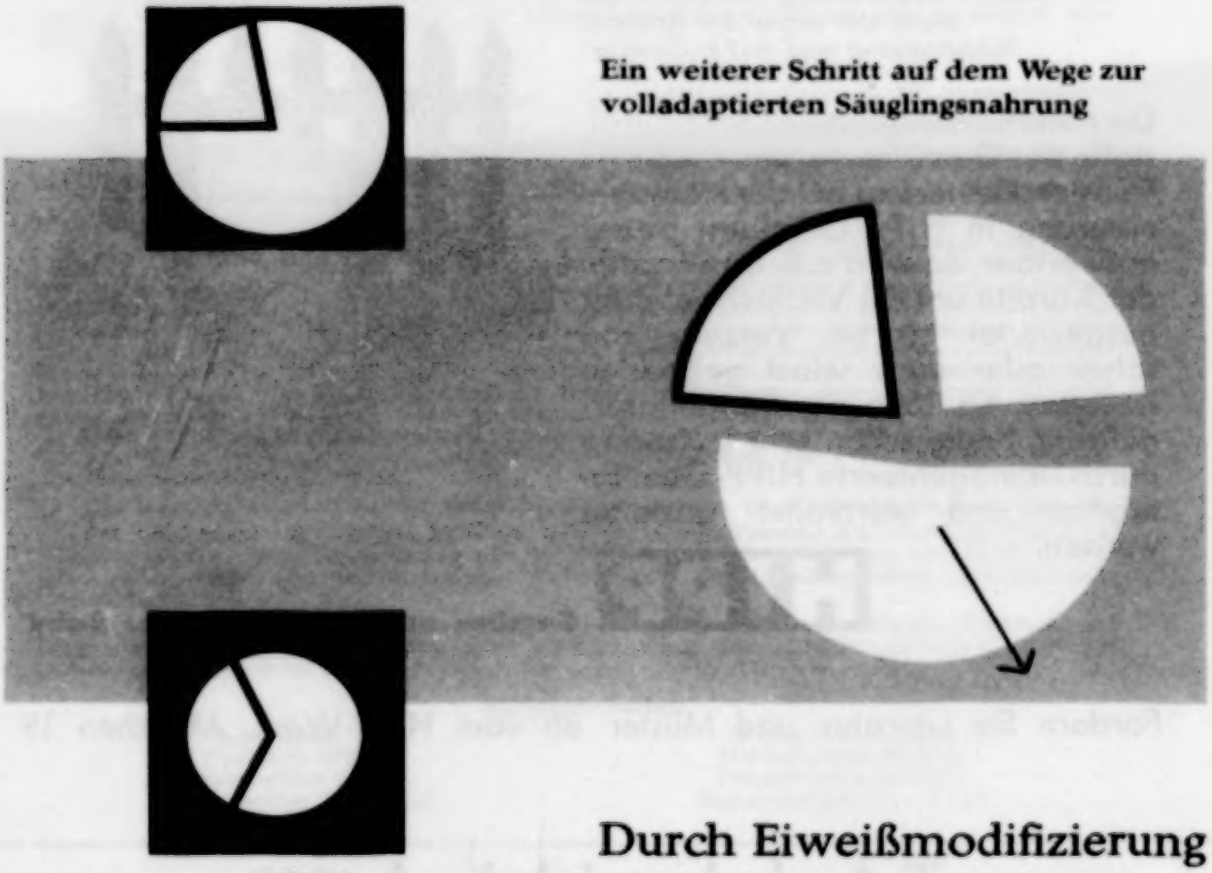
Mit 102 Abbildungen. VIII, 292 Seiten Gr.-8°. 1961. Ganzleinen DM 28,80

INHALTSÜBERSICHT

Vorwort · Einleitung · Überblick über das Geschäftsjahr vom 1. 4. 1959 bis 31. 3. 1960: Geschäftsbericht des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose · Berichte der Arbeitsausschüsse: Arbeitsausschuß für Tuberkulosefürsorge, für BCG-Schutzimpfung, für Desinfektion bei Tuberkulose, für Kindertuberkulose, für Arbeitsfürsorge und Rehabilitation bei Tuberkulose, für Tuberkulosegesetzgebung, für Chemotherapie, für Tuberkulose im Rahmen der Unfallversicherung, für extrapulmonale Tuberkulose. Unterausschuß für Augentuberkulose. Arbeitsausschuß für stationäre Behandlung bei Tuberkulose, für Tuberkulose-Statistik, für Ausbildung, Aufklärung und Fortbildung, für Röntgenschirmbilduntersuchungen und für Röntgentechnik · Übersichten über die Tuberkulosebekämpfung im Bundesgebiet und in West-Berlin: Bevölkerungsverhältnisse. Die Tuberkulose-Morbidität im Bundesgebiet und in West-Berlin. Mortalität an Lungentuberkulose. Extrapulmonale Tuberkulose. Die bovine Tuberkulose. Die Tuberkulose-Situation in Mitteldeutschland. Die Tuberkulose im Ausland. Die Tuberkulose-Fürsorgestellen, ihr ärztliches und fürsorgerisches Personal, Betrieb der Fürsorgestellen. Die BCG-Schutzimpfung. Röntgenschirmbilduntersuchungen. Stationäre und ambulante Behandlung. Tuberkulose und soziale Rentenversicherung. Die Tuberkulose im Rahmen der öffentlichen Sozialleistungen. Stand des Tuberkulose-Problems · Anhang · Tabellenwerk · Sachverzeichnis.

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Ein weiterer Schritt auf dem Wege zur volladaptierten Säuglingsnahrung



Durch Eiweißmodifizierung

bessere Anpassung an die Muttermilch

Der Wachstumsgeschwindigkeit des Kalbes entsprechend, enthält Kuhmilch *dreimal* so viel Kasein wie Frauenmilch. Diese grundverschiedene Eiweißzusammensetzung macht die Kuhmilch für den menschlichen Säugling nur bedingt geeignet. Erst bei der HUMANA-Herstellung wird der Überschuß an schwerverdaulichem Kasein abgetrennt und durch Anreicherung mit hochwertigem Lactalbumin und Lactoglobulin eine frauenmilch-adäquate, quantitative und qualitative Korrelation der Eiweißkomponenten erreicht. Die aus der Kasein- und Kalziumreduktion resultierende leichte Eiweißverdaulichkeit von HUMANA wird durch eine zusätzliche *Fermentbehandlung* der Proteine frauenmilchgleich. Diese spezielle Eiweiß-Präparation erklärt die optimale Verträglichkeit von HUMANA – selbst bei Frühgeborenen an der unteren Grenze der Lebensfähigkeit.

Humana

Der Muttermilch getreulich nachgebildet

	Kuhmilch	Frauenmilch	HUMANA
Gesamt-Eiweiß	3,4%	0,8–2%	1,7%
davon Albumin + Globulin	0,6%	0,4–1,1%	0,8%
Kasein	2,8%	0,4–0,9%	0,9%

Die hier angegebenen Zahlen stellen Mittelwerte dar.

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 583—598 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Köln
(Direktor: Prof. Dr. C. Bennholdt-Thomsen)

Neuraminsäurehaltige Körpersubstanzen in ihrer Wirkung auf das Bakterienwachstum*

Ein Beitrag über Natur und Vorkommen unspezifischer Resistenzfaktoren

Von

H. Stickl und H. Aufmkolk

Mit 9 Textabbildungen

(Eingegangen am 10. Mai 1961)

Unspezifische Faktoren der Abwehr des Körpers entscheiden, ob bei erster Auseinandersetzung mit Erregern eine Infektion zustande kommt; dies gilt insbesondere für Körperoberflächen (Haut, Mund, Nase, Augen u. a.), wo in der Regel zuerst der Kontakt mit Keimen stattfindet. Hier aber treffen Keime mit der Potenz einer unbegrenzten Vermehrung auf Stoffe, die offenbar durch Hemmung fermentativer Lebensprozesse der Bakterien ihrem Wachstum und ihrer Ausbreitung Schranken setzen. Auch das Serum besitzt eine „unspezifische", nicht gegen einen bestimmten Erreger gerichtete keimhemmende oder keimtötende Wirksamkeit.

Das Vorkommen keimhemmender Substanzen in Serum, Speichel, Nasensekret, Tränenflüssigkeit und Schweiß u.a . ist bereits des längeren bekannt (Doerr; Domagk; Kikuth u. Grumbach u. a.; vgl. Dold: „Inhibine"). Im Serum läßt sich ein thermolabiler Faktor, der durch Erhitzen auf 56° C inaktiviert wird (Komplement), von einem thermostabileren, der erst durch Erhitzen über 68°—70° C seine Wirksamkeit verliert, unterscheiden. Da ein Teil dieser Substanzen ebenfalls bei 68° C hitzestabile, saure Mucoproteide enthält, die durch Neuraminsäure gekennzeichnet sind, ergibt sich die Frage — Gegenstand der vorliegenden Untersuchung —, ob die keimhemmende Wirksamkeit dieser Körpersubstanzen nicht auf den Gehalt an Neuraminsäure als gemeinsame Ursache oder wenigstens gemeinsames Kennzeichen zurückgeht (Stickl 1961).

Schon 1882 fanden Müller u. Giocosa, daß „die Mucine gegen die Fäulnis sehr resistent sind, da ihr eigentümliches physikalisches Verhalten den Fäulnisbakterien das Eindringen erschwert". Dabei bleibt offen, inwieweit lediglich physikalische Eigenschaften oder noch andere Faktoren körpereigener Mucoproteide in

* Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung der Versuche.

Oberflächensekreten und im Serum, auch unabhängig vom jeweiligen Neuraminsäuregehalt der Substanzen, wirksam sind. So beschrieb z. B. Attardi einen von infizierten Amnionzellen abgesonderten löslichen Faktor, der Poliovirus neutralisieren soll; nach Ansicht des Autors liege keine Interferenz vor. Die Wirkung sog. „natürlicher Antikörper" — d. h. Serumschutzstoffen, die offenbar ohne Antigenreiz entstanden sind, ist fernerhin zu erwägen (Doerr; Heyrovski u. Landsteiner; Topley u. Wilson).

Der *Neuraminsäure* kommt als weitverbreiteter Bestandteil der verschiedensten Körpersubstanzen offenbar eine allgemeine, bisher nur zum Teil bekannte physiologische Bedeutung zu (Böhm; Faillard). Sie wurde erstmals von Klenk 1941 aus Gangliosid, einem Glykolipoid, isoliert. Später wurde Neuraminsäure auch in Submaxillarismucin, also einem eiweißhaltigen Material, und Harnmucin nachgewiesen bzw. isoliert (Blix; Klenk u. Lauenstein). Im Speichel ist Neuraminsäure mit einem Gehalt von 5,7—10,7 mg-% enthalten (Böhm). Die Neuraminsäure ist ferner mit einem Gehalt von 50—80 mg-% Bestandteil der Serumglykoproteide beim Menschen und bei verschiedenen Tieren (Böhm, Dauber u. Baumeister; Böhm u. Baumeister). Auch in einem Mucin der Frauenmilch (Hoover, Braun u. György; Zilliken, Braun u. György) und insbesondere des Colostrums des Menschen und der Kuh (Kuhn, Brossmer u. Schulz) konnte Neuraminsäure („Gynaminsäure" bzw. „Lactaminsäure") nachgewiesen werden. Neuraminsäurehaltige Materialien sind u. a. auch Baubestandteil vorwiegend mesenchymaler Zellen, insbesondere der Erythrocyten. In neuerer Zeit konnte Neuraminsäure mit der zunehmenden Kenntnis ihrer Eigenschaften aus vielen Ausgangsmaterialien nachgewiesen werden (Böhm; Faillard). Auch findet sich Neuraminsäure als Bestandteil bestimmter Colibakterienstämme („Kolominsäure", Barry u. Goebel u. a.).

Die Neuraminsäure gewann sehr an Bedeutung, als es gelang (Faillard; Klenk, Faillard u. Lempfried), sie als charakteristischen Bestandteil derjenigen Körpersubstanzen nachzuweisen, die die *Receptoren für die Mucoviren* (Influenza, Mumps, Newcastle Disease Virus) darstellen.

So ermöglichen neuraminsäurehaltige Substanzen als Bestandteil der Zellwände das Haften des Virus und bewirken bei Erythrocyten des Menschen und bestimmter Tiere das Phänomen der Virushämagglutination (Hirst; McClelland u. Hare). Als Bestandteile des Serums und anderer Körpersekrete können sie mit der Zelladsorption des Virus interferieren und z. B. als Hemmstoffe der Virushämagglutination in Erscheinung treten (Hirst; Burnet u. McCrea; McCrea; Burnet u. a.).

Auch bei bakteriellen Infektionen und Entzündungen (neben einer größeren Gruppe weiterer Krankheiten) scheinen diese Substanzen im Verein mit den kohlenhydratreichen Globulinen eine Rolle zu spielen (Schultze; Böhm u. a.) — und dies nicht allein, weil sie in fast allen Körpersäften mit keimhemmender Wirksamkeit vorkommen, sondern bakterielle Infektionen führen fast immer gleichzeitig zu einem Anstieg neuraminsäurehaltiger Seromucoide, wobei erst bei tödlichen Infektionen, bei Marasmus und Kachexie ante finem ein Abfall erfolgen kann.

So wird ein Anstieg der Serumpolysaccharide und Serummucoide bei Infektionen als Aktion der „akuten-Phase-Proteine" gedeutet (Zach, Zimmermann u. Müller). Ob sie bei der Abwehr der Infektion wirksam werden, oder lediglich eine

Begleiterscheinung eines erhöhten Funktionszustandes mesenchymaler Zellen sind, wurde bislang noch nicht geklärt und ist Gegenstand der folgenden Untersuchungen.

Ein Vergleich der Werte beim Menschen und bei verschiedenen Tieren zeigt allerdings, daß der Neuraminsäuregehalt im Serum (nach Böhm) und die Serumbactericidie (nach Doerr) keine Parallelität aufweisen. Es ist nicht zu erwarten, und es ließ sich auch aus den Virusinhibitortitern verschiedener Körpersubstanzen experimentell zeigen, daß der Neuraminsäuregehalt von Körpersubstanzen nicht in strenger Beziehung zu bestimmten biologischen Funktionen steht („inerte" neuraminsäurehaltige Substanzen, abhängig von der Art und Stellung der prosthetischen Gruppe? Kathan, Winzler u. Johnson). Ferner ist zu bedenken, daß die Serumbactericidie durch das Zusammenwirken einer Reihe anderer, bis jetzt bekannter Faktoren, die mit dem Neuraminsäuregehalt in keiner Beziehung stehen, zustandekommt (z. B. Lysozym, Spermin u. a.).

Eine Reihe von Bakterien (Choleravibrionen, Cl. Welchii, Pneumokokken u. a.) können Neuraminidase produzieren und somit, wie das Virus mit seinem partikelgebundenen Enzym, die neuraminsäurehaltigen Virusreceptoren zerstören. Bei kombinierten Virus-Bakterien-Infektionen ist ein Einfluß der Neuraminidase auf das Wachstum der Bakterien und auf die Anfälligkeit von Organen und Zellen gegenüber bakteriellen Giften noch nachzuweisen (Stickl 1958, 1960).

Die allgemein bekannte Beobachtung bei Neugeborenen läßt einen Einfluß neuraminsäurehaltiger Mucoide der Frauenmilch auf das Keimwachstum des Darmes vermuten[1]: Im Gegensatz zu den mit der neuraminsäurearmen Kuhmilch ernährten Kindern, erkranken die mit der neuraminsäurereichen Frauenmilch genährten Säuglinge viel weniger an bakteriellen Dyspepsien. Aber nicht allein gegenüber Infektionen des Darmtraktes erweisen sich frauenmilchgenährte Kinder als widerstandsfähiger, wie Beobachtungen Sabins zeigen. Bereits früher fanden v. Gröer u. Kassowitz (1914), daß frauenmilchgenährte Kinder eine höhere Serumbactericidie aufwiesen. Eine bemerkenswerte nutritive Aufnahme von Neuraminsäure läßt sich für die ersten Lebenstage aus dem raschen Serumneuraminsäureanstieg frauenmilchgenährter Säuglinge, im Gegensatz zu mit kuhmilchgenährten Neugeborenen, herleiten (Schmidt).

Auch definierte bakterielle Substanzen (Lipopolysaccharide) können unter gewissen Bedingungen die Virusinfektionen beeinflussen und einen Hemmeffekt verursachen.

Wahrscheinlich erfolgt eine Blockade gemeinsamer Zellstoffwechselstellen, und der vorübergehende, reaktive Anstieg der als Virusinhibitoren wirkenden neuraminsäurehaltigen Seromucoide selbst ist hier von untergeordneter Bedeutung. An der Zelloberfläche besetzen dabei Mucoviren und bakterielle Lipopolysaccharide verschiedene Receptorstellen.

Über welchen Weg die Choleraneuraminidase die Viruszellvermehrung hemmt (Abbau der Receptor- oder Haftstellen für Mucoviren? Interferenz mit essentiellen Stoffwechselstellen?) ist noch nicht eindeutig geklärt, da die entsprechenden Versuche bisher nicht mit hochgereinigten Enzympräparaten durchgeführt wurden (zusammenfassende Darstellung s. bei Stickl 1960).

[1] Hier bleibe vorerst der umstrittene, von György und Mitarbeitern mit der Neuraminsäure in Zusammenhang gebrachte Wachstumsfaktor in vitro für eine bestimmte Bifidusvariante unberücksichtigt.

Bei den bis jetzt bekannten, zahlreichen wechselseitigen Beziehungen zwischen Virus- und Bakterieninfektionen und zwischen neuraminsäurehaltigen, zellständigen und freien Körpersubstanzen darf als gesichert gelten, daß neuraminsäurehaltige Mucoproteide bei virogenen und bakteriellen Infektionen eine — vielleicht sehr wesentliche — Rolle spielen; Kuhn rechnet sie je nach Situation zu den Anfälligkeits- und Resistenzfaktoren des Körpers. Ihre Bedeutung bei Ausbreitung und Haften bakterieller Infektionen ist jedoch noch keineswegs hinreichend bekannt und wurde noch nicht experimentell untersucht. *Ob neuraminsäurehaltige Körpersubstanzen (Serum, Orosomucoid, Frauenmilch, Harnmucin, Fetuin, Speichel) einen Einfluß auf das Keimwachstum haben, ist daher Thema der vorliegenden Versuche.*

Damit ergibt sich gleichzeitig die Frage, ob eine Infektion mit Mucoviren durch Zerstörung neuraminsäurehaltiger Receptoren eine direkte Begünstigung bakterieller Infektionen — Haften, Ausbreitung und Keimwachstum — bewirken kann.

Material und Methoden

Humanserum wurde durch Erhitzen auf 56° C (30 min) komplementinaktiviert und auf 68°—70° C (30 min) zusätzlich in seinem Inhibitortiter (Serumreceptoren für Mucoviren) weitgehend gesenkt.

Receptorzerstörendes Ferment (RDE) aus Kulturfiltrat von Choleravibrionen wurde durch Kurzadsorption an Erythrocyten in Kälte gereinigt und verfügte über eine Aktivität von 1:256—1:512 (Ada u. French); Dialyse der mit RDE versetzten Materialien bei 37° C nach Zusatz von 50 mg-% $CaCl_2$ zum Dialysenmedium zur Ausschaltung einer kompetitiven Fermenthemmung (Walop; Brug, Esser u. Paerels) und zur Entfernung anfallender niedermolekularer Spaltprodukte.

Influenza A-Virus (PR 8), gewonnen durch Sedimentation aus Allantoisflüssigkeit 10 Tage alter, infizierter embryonierter Hühnereier, wurde in gepufferter physiologischer Kochsalzlösung resuspendiert als Stammsuspension mit einem Hämagglutinationstiter 1:1000 (Salk) verwendet.

Virus-Hämagglutinationshemmtest in Anlehnung an die Methode von Tamm u. Horsfall mit Indicatorvirus Influenza A (PR 8) durchgeführt, ergab die Höhe des Inhibitortiters (Hirst; Briody; Burnet) in biologischen Materialien.

Indicatorvirus (Briody, Tamm u. Horsfall 1952): Die gereinigte Virusstammsuspension wurde 30 min lang auf 56° C erhitzt.

Hochgereinigtes, menschliches *Harnmucin*[1], die reinste bisher als Inhibitor für Mucoviren bekannte Substanz (Tamm u. Horsfall; Burnet), wurde mit einem Gehalt von 4 g-% Neuraminsäure und nach enzymatischer Abspaltung der Neuraminsäure durch RDE verwendet; das zugesetzte RDE wurde durch Adsorption an humane Erythrocyten der Blutgruppe 0 in Kälte (4—10° C) entfernt. Beim mit RDE behandelten, receptorarmen Harnmucin war der Neuraminsäuregehalt 0,8% und der Inhibitortiter negativ.

Fetuin[1], ein aus Kälberfeten gewonnenes Serummucoid mit einem Neuraminsäuregehalt von 4% wurde in gleicher Art wie Harnmucin mit RDE behandelt; Pufferung der Lösung auf einen p_H-Wert von 7,5.

[1] Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Faillard, Physiologisch-chemisches Institut der Universität Köln (Direktor: Prof. Dr. E. Klenk) möchte ich für das gereinigte Harnmucin, Fetuin und Orosomucoid bestens danken.

Gereinigtes menschliches *Orosomucoid*[1], nach WINZLER isoliert, wurde in physiologischer Kochsalzlösung in einer Konzentration von 330 mg-% und einem Neuraminsäuregehalt von 28,56 mg-% gelöst.

Frauen- und Kuhmilch: s. Versuche u. b. AUFMKOLK.

Menschlicher Speichel, nach DOLD reich an Inhibinen, wurde von zwei Versuchspersonen morgens nüchtern gewonnen und gemischt; dabei handelt es sich um eine in ihrer Zusammensetzung keineswegs konstante Mundhöhlenflüssigkeit mit hohem Keimgehalt.

Als hochgereinigtes *bakterielles Lipopolysaccharid* wurde Pyrexal (WANDER), gewonnen aus Salmonella abortus equi, verwendet.

Neuraminsäurebestimmungen in den eingesetzten Mucoproteiden erfolgten in Anlehnung an die quantitative Bestimmung der Methoxyneuraminsäure mit der Bialschen Farbmethode (KLENK u. LANGERBEINS; BÖHM, DAUBER u. BAUMEISTER) spektrophotometrisch bei 570 mμ ohne Eiweißfällung.

Keimwachstumstest im Warburg-Apparat. Die erlenmeyerförmigen Reaktionsgefäße des Warburg-Apparates wurden mit 1,4 ml der zu prüfenden Lösung gefüllt; Zusatz von 0,6 ml einer frisch mit E. Coli bzw. Staph. haemol. aur. infizierten 2%igen Standard-Nährbouillonlösung und 0,2 ml einer 50%igen KOH-Lösung in den zentralen Einsatzstutzen (Gesamtmenge im Reaktionsgefäß 2,2 ml). Ablesung im Abstand von 10 bzw. 15 min. Beschreibung der einzelnen Ansätze bei den Versuchen.

Eigene Versuche[1]

Durch Erhitzen auf 56° C komplementinaktiviertes *Serum* wurde mit gereinigter Choleraneuraminidase (RDE — s. o.) versetzt, so daß im Ansatz eine Fermentaktivität von 1:32 bzw. 1:16 war.

Bei höherer Konzentration des RDE vermag dieses selbst, ohne Zusatz anderer Substanzen, trotz Reinigung durch Adsorption und anschließender weitgehender Fällung hämolytischer Begleitsubstanzen mit 2 m Harnstoff, das Keimwachstum geringgradig zu fördern; diese in Kontrollen gewonnenen Werte wurden bei den Atmungskurven der Versuche jeweils berücksichtigt. Die Serumkontrollen wurden, analog den mit RDE versetzten Proben, ebenfalls dialysiert zur Entfernung niedermolekularer Substanzen (Glucose, Spaltprodukte von Peptidcharakter u. a.).

Durch fermentative Abspaltung der Neuraminsäure auf 10—20% des Ausgangswertes und der Kontrolle mittels Choleraneuraminidase (RDE) konnte die keimhemmende (Abb. 1) Aktivität des

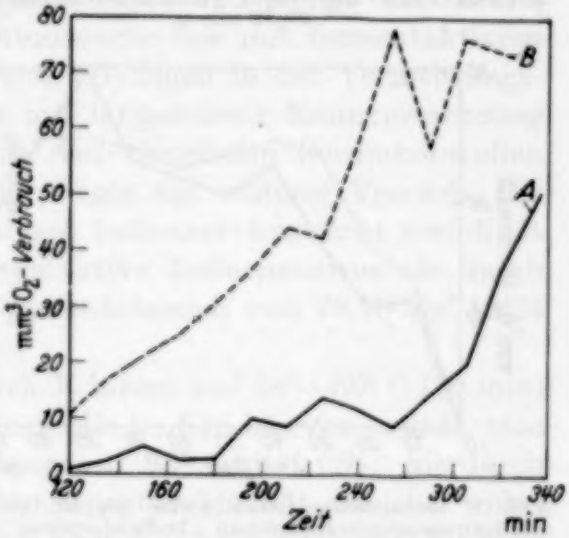


Abb. 1. Wachstum von E. Coli gemessen am O_2-Verbrauch (mm^3). *A* Komplementinaktiviertes Humanserum (Kontr. —) mit einem Neuraminsäuregehalt von 51,85 mg-%. *B* Serum nach Behandlung mit Choleraneuraminidase (RDE – – –) mit einem Neuraminsäuregehalt von 9,69 mg-% (Virusinhibitortiter negativ)

[1] Fräulein ELISABETH NAGEL danken wir für hervorragende technische Assistenz.

Serums deutlich reduziert werden; die in Abb. 1 dargestellte Kurve ließ sich in zwei weiteren Warburg-Versuchen mit je fünf Versuchsansätzen und der gleichen Anzahl von Kontrollen reproduzieren. Der Seruminhibitortiter sank nach Einwirkung von Choleraneuraminidase auf Null-Werte ab.

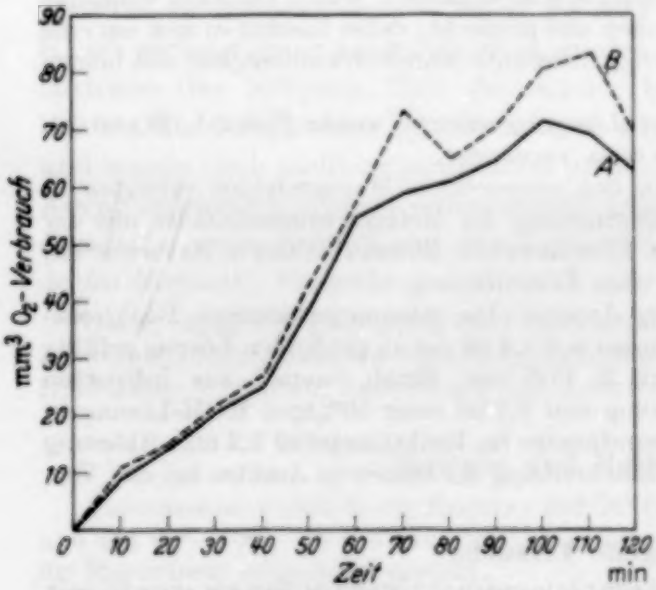


Abb. 2. Wachstum von E. Coli gemessen am O_2-Verbrauch (mm³). *A* Komplementinaktiviertes Humanserum mit einem Neuraminsäuregehalt von 38,56mg-% (Kontr. —). *B* (---) Humanserum (komplementinaktiviert) nach Einwirken von enzymaktivem Influenza-A-Virus (PR 8) mit einem Neuraminsäuregehalt von 27,32 mg-%

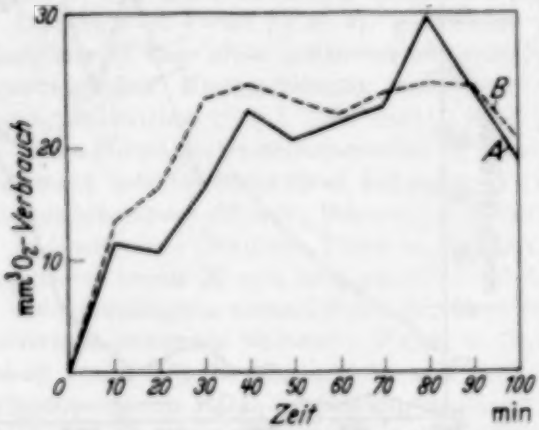


Abb. 3. Komplementinaktiviertes Serum behandelt mit fermentabgeschwächtem „Indicatorvirus" (*A* —) und mit fermentaktivem Influenza A-Virus (PR 8) (*B* – – –)

Komplementinaktiviertes steril gewonnenes Serum wurde mit Influenza A-Virus PR 8 (gereinigte, konzentrierte Suspension) versetzt, so daß im gesamten Ansatz eine Viruskonzentration von 512 HD. entstand. Diese Serum-Virussuspension kam über 48 Std in die Rührdialyse mit physiologischer Kochsalzlösung bei 37° C. Die Kontrolle (*A*) wurde in gleicher Art aufgearbeitet, nur daß anstatt der Virussuspension Kochsalzlösung zugesetzt wurde Die mit enzymaktivem Influenza A-Virus behandelten Serumproben (*B*) wiesen einen um etwa 10% geringeren Neuraminsäuregehalt auf als die Kontrollen (insgesamt fünf Serum-Virusaufarbeitungen in fünf Warburg-Versuchen). Die Inhibitorwirksamkeit des Serums ließ nach Entfernung des Virus durch Adsorption an Hühnererythrocyten ebenfalls einen Titerabfall um das Vier- bis Achtfache erkennen. Entsprechend dem wesentlich geringeren Abfall des Neuraminsäuregehaltes nach Behandlung des Serums mit Virusneuraminidase (vgl. die durch RDE erzielten Werte) ergaben sich im Keimwachstumstest nur geringe Unterschiede, wobei aber das mit Virusneuraminidase behandelte Serum in der

beschriebenen Versuchsanordnung um + 5—25% bessere, stets reproduzierbare Wachstumswerte aufwies (Abb. 2).

Entsprechend dem Unterschied in der Enzymaktivität waren auch die Keimwachstumswerte bei einem Vergleich von Serumproben, die mit enzymaktivem Influenza A-Virus (*B*) und mit Influenza A-Indicatorvirus (*A*) zur Reaktion kamen, verschieden: Komplementinaktiviertes Humanserum wurde je mit enzymaktivem Influenza A-Virus (B) und mit

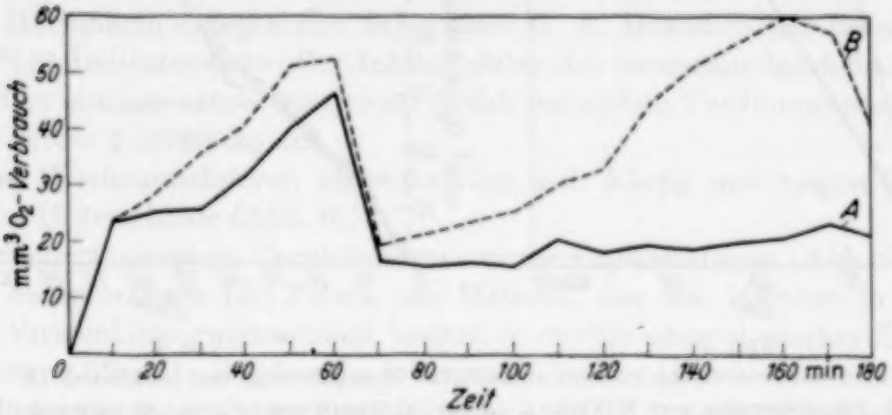


Abb. 4. *A* Komplementinaktiviertes Serum (Erhitzen 30 min auf 56° C) mit einem Virusinhibitortiter von 1:64 (bei Zusatz von 4 H. D. Influenza A-Indicatorvirus). *B* Komplementinaktiviertes (30 min bei 56° C) und zusätzlich receptorabgeschwächtes (68° C über 30 min) Serum mit einem Virusinhibitortiter von 1:16

Influenza A-Indicatorvirus (*A*) in gleicher Art und Menge wie bereits beschrieben, behandelt. Die Wachstumswerte des mit fermentaktivem Influenza A-Virus behandelten Serums (*B*) lagen in der Vermehrungsphase der Keime höher; die Kurve mit langsamerer Keimvermehrung (Serum-Indicatorvirus: *A*) entsprach den virusfreien Serumkontrollen (s. o.) (Abb. 3). Dieselben Ergebnisse zeigte ein weiterer Versuch. Die Serumneuraminsäurewerte wurden durch Indicatorvirus nicht beeinflußt (*A*: 27,20 mg-%), während das enzymaktive Influenzavirus sie durch enzymatische Abspaltung der Receptorsubstanzen von 28,70 auf 12,24 mg-% erniedrigte.

Steriles Humanserum wurde durch Erhitzen auf 54°—56° C (30 min) komplementinaktiviert (Abb. 4; Kontrolle = *B*); hiervon wurde eine Probe im Anschluß daran 30 min lang auf 68° erhitzt (*B*); hierdurch wurde eine gewisse Ausschaltung der Receptoraktivität erreicht, wobei der Inhibitortiter nur um ein bis zwei Stufen (= um das zwei- bis vierfache) abfällt (s. Abb. 4). Die Keimwachstumswerte liegen bei dem zusätzlich noch durch Hitze (68° C) receptorabgeschwächtem Serum deutlich höher (*B*).

Auffallend ist die zweigipflige Kurve (*B*), die in einem weiteren Versuch (je Versuch fünf Reaktionsgefäße) reproduzierbar war; während die Keimatmungswerte nach Abschluß der Keimvermehrungsphase beim

komplementinaktivierten Serum (*A*) kaum noch Schwankungen unterworfen sind und fast konstant in einer fast waagrechten Ebene liegen

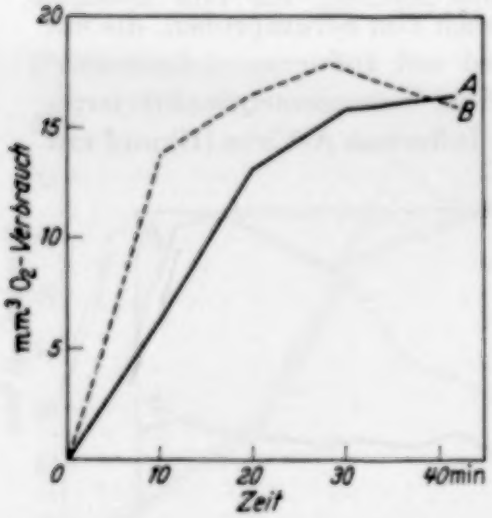


Abb. 5

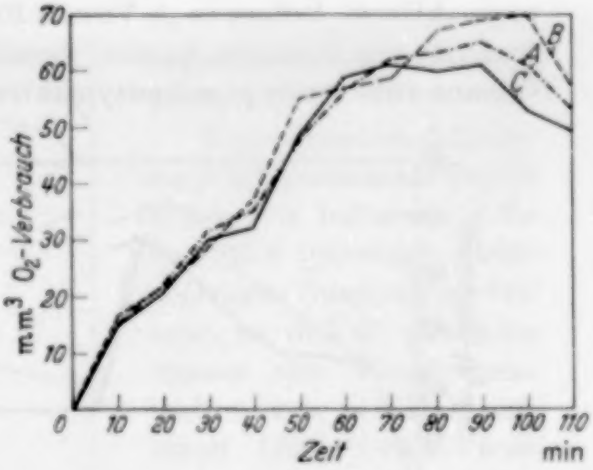


Abb. 6

Abb. 5. Orosomucoidlösung (*A* —), aufgekochte Mucoidlösung, rec. inaktiviert (*B* – – –)

Abb. 6. Atmungswerte von E. Coli. *A* 1,5 mg/ml Harnmucin (–·–·–). *B* 1,5 mg/ml Harnmucin nach Zerstörung der Virusinhibitoraktivität durch Choleraneuraminidase (RDE) (– – –). *C* Harnmucinfreie Vergleichskontrolle (—)

(s. Abb. 4), steigen die Werte des receptorinaktivierten Serums (*B*) erneut allmählich an; der zweite Gipfelpunkt liegt in beiden Versuchen höher als der erste. Eine Erklärung für diese zweigipflige Kurve konnte aus der methodischen Anordnung der Versuche (z. B. Verunreinigung mit Mischkeimen bzw. Pilzen, Inkonstanz der Versuchsbedingungen usw.) nicht gefunden werden.

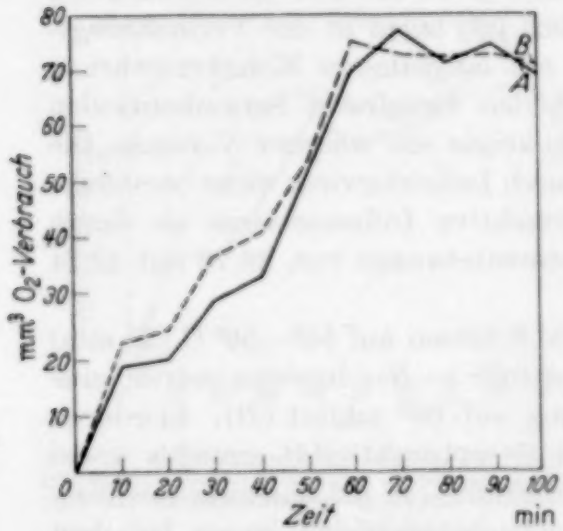


Abb. 7. Atmungswerte von E. Coli. *A* Neuraminsäure- und receptorhaltiges Fetuin (1,5 mg/ml) (—). *B* Neuraminsäure- und receptorarmes Fetuin (1,5 mg/ml) (– – –)

Menschliches *Orosomucoid*, der isolierte neuraminsäurehaltige Anteil des Serums, wurde in steriler physiologischer Kochsalzlösung gelöst, so daß sich im Versuchsansatz 320 mg-% Orosomucoid mit einem Neuraminsäuregehalt von 28,56 mg-% befanden. Der Virusinhibitortiter dieser Lösung war 1:32. Ein Teil der Orosomucoidlösung wurde aufgekocht (Abb. 5; B) und dadurch die Virus-Receptorwirkung zerstört, so daß folglich der Virusinhibitortiter negativ war (*B*). Die Wachstumswerte der abgekochten,

receptorinaktivierten Orosomucoidlösung (*B*) lagen deutlich höher als die der receptoraktiven Lösung (Abb. 5; *A*).

Receptorhaltiges und receptorarmes *Harnmucin* (s. Material und Methoden) wurden in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und auf den Neutralpunkt gepuffert, so daß eine Konzentration von je 2 mg/ml entstand. Im Reaktionsgefäß des Warburg-Apparates erfolgte durch Zusatz eine weitere Verdünnung, so daß je Warburg-Gefäß mit 2 ml Gesamtvolumen der Versuchslösung jeweils 3 mg Harnmucin enthalten waren; 1,2 γ Harnmucin entsprachen dabei einer H. A. Hemmeinheit Influenza A-(PR 8) Indicatorvirus. Der Inhibitortiter des neuraminidasebehandelten Harnmucinansatzes wies einen Abfall um sieben Verdünnungsstufen des Faktors 2 (128fach) auf.

Die Wachstumskurven überschneiden sich häufig und zeigen keine großen Unterschiede (Abb. 6).

In einem weiteren Versuch wurde virusreceptorhaltiges (Abb. 7; *A*) und -receptorarmes (*B*) *Fetuin*, ein Material, das wie Harnmucin eine hohe Virusinhibitorwirksamkeit besitzt, in steriler physiologischer Kochsalzlösung (20 ml) mit einem p_H-Wert von 7,5 gelöst. Der Neuraminsäuregehalt des receptorhaltigen Fetuins betrug 4% (*B*), derjenige des receptorarmen Fetuins 1,4% (*B*); 3 γ Fetuin entsprachen einer Hämagglutinationshemmdosis mit Influenza A-Indicatorvirus (PR 8); beim neuraminidasebehandelten, receptorarmen Fetuin war der Virus-Hämagglutinationshemmtiter um das vierfache niedriger. Die Lösung beider Substanzen (*A* und *B*) erfolgte jeweils im gleichen Gewichtsverhältnis in einer Konzentration von 2 mg/ml. E. Coli wies im neuraminsäure- und receptorarmen Fetuin trotz der insgesamt geringen Substanzmengen immer noch geringgradig bessere Keimatmungswerte gegenüber dem receptorhaltigen Fetuin (Abb. 7) auf — ein Ergebnis, das sich in einem gleicherart angelegten Versuch reproduzieren ließ.

Nüchternspeichel zweier Versuchspersonen wurde in manometrischen Versuchen mit dem Warburg-Apparat, wie beschrieben, nach Zentrifugation (3000 U/min) nativ und nach Behandlung mit RDE untersucht. Bei dem gewonnenen Speichel handelt es sich allerdings um die gesamte Mundhöhlenflüssigkeit, wobei ein erheblicher Keimgehalt an sich schon nachweisbar war. Zudem zeigt die Mundhöhlenflüssigkeit eine recht variable Zusammensetzung je nach Person, Tageszeit, Tabakgenuß usw. und je nachdem ob das schleimreiche Sekret der Unterzungenspeicheldrüsen, das schleimärmere der Unterkieferspeicheldrüsen oder das schleimfreie Sekret der Ohrspeicheldrüse überwiegt (Dold). So ergaben trotz mehrfacher Wiederholungen die Versuche derart verschiedene Keimatmungskurven, daß eine Auswertung nicht möglich war.

Frische *Humanmilch*, möglichst unter sterilen Kautelen gewonnen, aufbewahrt bis zu Versuchsbeginn bei 4° C, wurde zur Inaktivierung einer evtl. vorhandenen Komplementwirksamkeit 30 min lang auf 50° C erhitzt; weitere Versuche erfolgten ohne vorausgehende Komplementinaktivierung, wobei sich die Ergebnisse entsprachen. Die Frauenmilch

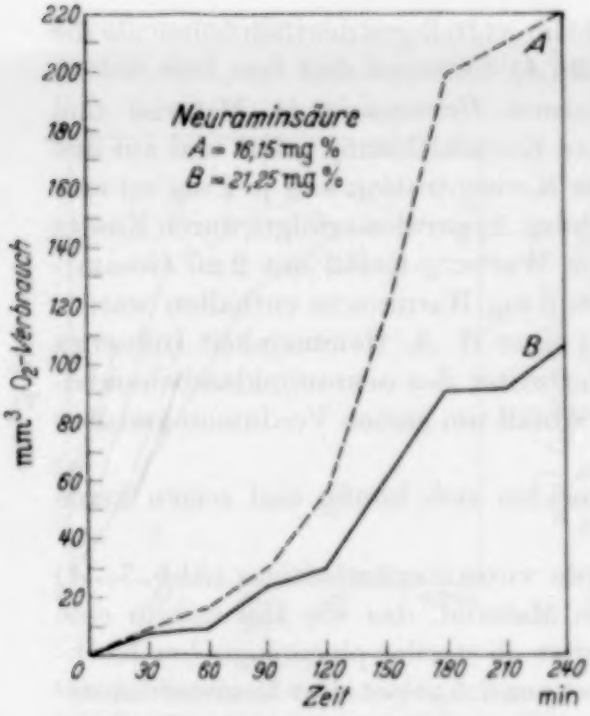


Abb. 8. *A* Wachstum von E. Coli in mit Choleraneuraminidase (RDE) behandelter Frauenmilch. *B* Wachstum von E. Coli in frischer Frauenmilch

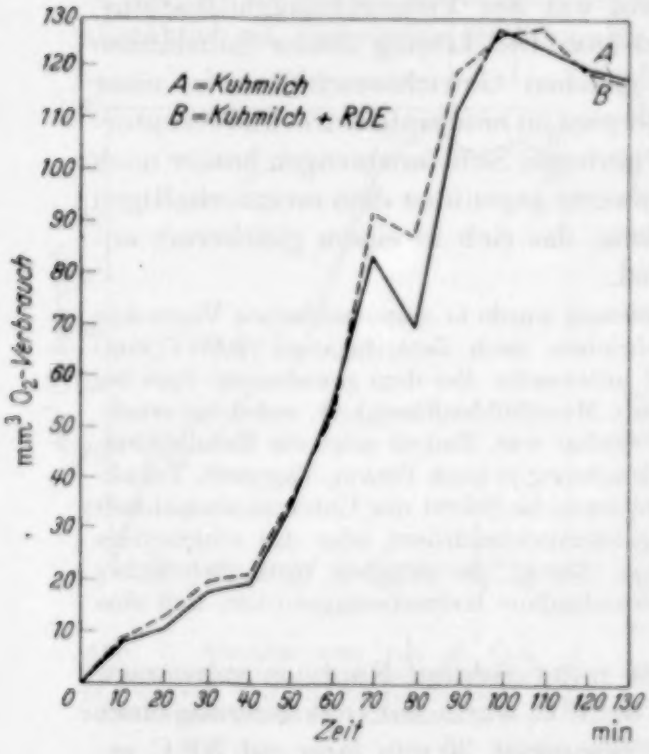


Abb. 9. Wachstum von E. Coli in frischer Kuhmilch. *A* Kuhmilch (—). *B* Kuhmilch nach Behandlung mit Choleraneuraminidase (RDE) (– – –)

wurde, wie beschrieben, mit gereinigter Choleraneuraminidase behandelt, so daß im Gesamtansatz eine RDE-Aktivität von 1:16—1:32 vorhanden war (s. Abb. 8, Kurve *A*). Als Kontrolle diente Frauenmilch gleichen Ursprungs, der die gleiche Volumenmenge steriler physiologischer Kochsalzlösung anstatt RDE-Lösung zugegeben wurde (*B*). Beide Ansätze kamen über 2 Std in die Wärmedialyse bei 37° C, wobei auch das Dialysenmedium 0,1% $CaCl_2$ enthielt. Der Neuraminsäuregehalt betrug bei der mit RDE behandelten Milch (*A*) 16,15 mg-% und bei der Kontrolle (*B*) 21,25 mg-%.

Bei nicht entfetteter Milch stellt sich in der Bialschen Farbmethode eine ins grünlich gehende, nicht eindeutige Violettfärbung ein; da aber lediglich die typische Rotviolettfärbung repräsentative Photometerablesungen ergibt, dürfen die aus nicht entfetteter Milch gewonnenen Werte nur abschätzende Genauigkeit beanspruchen. Nach Entfettung durch Ausschütteln in Chloroform (Schmidt) ergibt die Neuraminsäurebestimmung eine noch größere Differenz zwischen dem Ausgangswert und dem Wert nach Neuraminidasebehandlung.

Die Atmungskurve der neuraminsäurearmen, mit Choleraneuraminidase behandelten Humanmilch (*A*) stieg zunächst nur langsam, dann aber sehr steil an. In der Kontrolle (*B*) dagegen wuchsen die Colibakterien weiterhin nur langsam. Der Gipfelpunkt von *A* wurde nicht erreicht, da die einzelnen

Atmungswerte über der methodischen Ablesungsgrenze der Warburg-Manometer lagen (Abb. 8).

In einem weiteren Versuch wurde frische Humanmilch 3 min *gekocht* (*B*), wodurch die bis 56° C hitzestabilen neuraminsäurehaltigen Substanzen der Milch (Gynaminsäure) biologisch inaktiviert werden. Als Kontrolle diente frische, ungekochte und nur bis 56° C (30 min) erhitzte Frauenmilch (*A*). Dieser Versuch wurde in Hinblick auf das bei Frauenmilchsammelstellen übliche Autoklavieren oder Abkochen der gespendeten Milch durchgeführt. Nach Abkochen ist die an die höhermolekularen Mucopolysaccharide der Frauenmilch gebundene Virusinhibitorwirksamkeit sowie die Bakterienhemmwirkung zerstört.

Frisch gemolkene *Kuhmilch* wurde mit Choleraneuraminidase (RDE) in genau der gleichen Art und Konzentration behandelt wie zuvor bei Frauenmilch beschrieben. Als Kontrolle wurde anstatt RDE-Lösung sterile physiologische Kochsalzlösung im gleichen Mengenverhältnis wie bei Ansatz *B* (Kuhmilch und RDE) der Kuhmilch zugesetzt (Abb. 9, *A*). Beide Versuchsansätze kamen über 2 Std in die Wärmedialyse.

Bei diesem Versuch zeigte der Verlauf beider sich fast deckender Kurven kaum Unterschiede (Abb. 9); ein gleiches Ergebnis wurde mit nicht abgekochter Kuhmilch erzielt. Kuhcolostrum, das einen höheren Neuraminsäuregehalt als die einfache neuraminsäurearme Kuhmilch aufweist, wurde nicht untersucht.

Nach i.v. Injektion bakterieller, gereinigter Lipopolysaccharide (LPS) kommt es neben der bekannten Fieberreaktion nach einer gewissen Reaktionszeit zum Anstieg der Serumbactericidie, und nach einem vorübergehenden Abfall auch zu einer mäßigen Erhöhung der Serumneuraminsäurewerte. Je 0,5 γ eines LPS aus Salmonella abortus equi (Pyrexal) wurden zwei Inzuchtkaninchen i.v. gespritzt. Vor Injektion, 30 min und 24 Std nach Injektion erfolgten Blutabnahmen. Nach Komplementinaktivierung der Seren ließen die geringen Unterschiede im Serumneuraminsäuregehalt keine Beziehungen im bisher beschriebenen Sinne zum Verlauf der Keimatmungskurven mit E. Coli erkennen. Der Komplementgehalt der frisch gewonnenen Seren war kurz nach Injektion von 0,5 γ LPS erniedrigt um bereits nach 4 Std über den Ausgangswert anzusteigen; der Neuraminsäurewert erreichte den Ausgangsspiegel vor Injektion des LPS erst durchschnittlich nach 18 Std. Die Versuche wurden nicht fortgesetzt.

Da verschiedene Keime (Barry) Neuraminsäure in ihre Körperstruktur eingebaut haben, wurde untersucht, ob die für die berichteten Versuche verwendeten Stämme von E. Coli und Staph. haemolyt. aureus Neuraminsäure enthalten bzw. ob sich ein Unterschied im Neuraminsäuregehalt nachweisen läßt, wenn die Keime in normaler 2%iger Standardbouillon und in Bouillon im Beisein von RDE (1:16) wachsen. Hierzu wurden die Keimsuspensionen abzentrifugiert, zweimal in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und in bidestilliertem Wasser aufgeschwemmt; Einstellung etwa gleicher Keimdichte durch Trübungsmessung mit dem Photometer bei 600 mμ. Der Neuraminsäuregehalt der

Coli-Bakteriensuspension lag bei 3,4 mg-%, derjenige der Staphylokokken lag bei 7,8 mg-% bzw. war negativ; der Neuraminsäuregehalt der Keimsuspensionen ließ keine Abhängigkeit vom Neuraminsäuregehalt bzw. von der Anwesenheit von RDE erkennen.

Diskussion

Resistenz und Anfälligkeit scheinen üblicherweise nicht an eine einzelne Komponente gebunden zu sein (cf. Grumbach u. Kikuth), sondern sie sind in der Mehrzahl der Fälle durch eine Summe voneinander weitgehend unabhängiger Faktoren bedingt, die im einzelnen zu kennen von praktischem und theoretischem Interesse ist. Kongenitale und hereditäre Defekte solcher Einzelfaktoren (z. B. Agammaglobulinämie, Alymphocytose, Antikörpermangelsyndrom, das Fehlen bestimmter Serumfraktionen beim Neugeborenen usw.) können die Bedeutung einzelner Resistenzkomponenten deutlich machen.

Im Serum und in verschiedenen Körpersekreten und -exkreten (z. B. Speichel, Tränenflüssigkeit, Harn, Nasensekret, Milch u. a.) befinden sich — soweit bisher bekannt — Substanzen, die das Wachstum von Bakterien hemmen können.

In den *vorliegenden Untersuchungen* handelt es sich um Substanzen, die nach Erhitzen auf 56° C noch wirksam sind und somit nicht den thermolabilen Komponenten, wie z. B. dem Komplement, zugehören; ein *gemeinsames Kennzeichen* dieser Materialien ist der mehr oder weniger große Neuraminsäuregehalt. Nach enzymatischer Abspaltung des Neuraminsäureanteiles aus diesen biologischen Substanzen durch Choleraneuraminidase (RDE) oder durch Influenzavirus kommt es zu einem vergleichsweise viel besserem Bakterienwachstum (E. Coli und Staph. aur. haemolyt.). Auch Erhitzen auf 70° C, das eine teilweise Inaktivierung auch anderer biologischer Eigenschaften dieser neuraminsäurehaltigen Mucoproteide bewirkt, wie ihre Hemmung der Virushämagglutination, führt zu einem Anstieg der Keimatmung, und damit in Beziehung gesetzt, der Keimvermehrung. Hieraus geht eine *unspezifische bakterienhemmende Wirksamkeit neuraminsäurehaltiger Körpersubstanzen* hervor (Stickl u. Aufmkolk 1961); sie ist nicht so stark, daß sie in natürlicherweise vorkommenden physiologischen Konzentrationen dieser Materialien zur kompletten Keimhemmung führt; sie bleibt aber in wechselndem Grade stets nachweisbar und ist bei frischer Frauenmilch besonders stark ausgeprägt. Andere biologische Eigenschaften, wie etwa die Hemmung der Virushämagglutination mit Mucoviren (Inhibitorwirksamkeit), müssen, wie am Beispiel des Harnmucins zu sehen, keineswegs derjenigen der Keimwachstumshemmung parallel sein: Harnmucin mit einer in den angewandten Konzentrationen hohen Virusinhibitorwirksamkeit läßt keine Hemmung des Bakterienwachstums erkennen.

Überhaupt scheinen bestimmte, kennzeichnende biologische Eigenschaften verschiedener neuraminsäurehaltiger Körpersubstanzen in keiner direkten, miteinander vergleichbaren, quantitativen Beziehung zu ihrem Neuraminsäuregehalt zu stehen, wenn auch ihre biologische Aktivität nach Zerstörung oder enzymatischer Abspaltung des Neuraminsäureanteils unwirksam wird (KATHAN und Mitarbeiter; WINZLER).

Auf welchem Wege — Fermenthemmung der Bakterien? — die hier beschriebene, vom Neuraminsäuregehalt der untersuchten Mucoproteide abhängige Keimhemmung zustande kommt, geht aus den Versuchen nicht hervor.

Die Neuraminsäure scheint jedenfalls bei den untersuchten Keimen keine Rolle als wesentlicher Baubestandteil der Zellen zu spielen; auch Neuraminidase selbst übt auf die untersuchten Bakterien keine nennenswerte Wirkung aus.

Da nur zwei Bakterienstämme in der Beeinflußbarkeit ihrer Vermehrung durch neuraminsäurehaltige Körpersubstanzen untersucht und im Ausmaß ihrer Wachstumshemmung auch nicht miteinander verglichen wurden, ist eine Aussage über das durch neuraminsäurehaltige Faktoren betroffene *Keimspektrum* noch nicht möglich. Es sei aber zur Diskussion gestellt, ob das bessere Wachstum von Bifidusbakterien im Darm frauenmilchgenährter Kinder nicht einfach durch Hemmung der Colibakterien zustande kommt, so daß kompetitiv die Bifidusbakterien bessere Wachstumsbedingungen vorfinden. Diese Annahme wird durch Versuchsergebnisse gestützt, wonach nur Frauenmilch im Zusammenhang mit ihrem Neuraminsäuregehalt die Vermehrung von Colibakterien hemmt, Kuhmilch und neuraminsäurearme Frauenmilch hingegen nicht — ein Verhältnis, das sich in den Stuhlproben frauenmilch- und kuhmilchgenährter Säuglinge ebenfalls widerspiegelt; das offensichtlich colifeindliche Milieu in Stuhlproben frauenmilchgenährter Kinder wird durch Neuraminidase zerstört (SCHMIDT u. STICKL).

Diese Beobachtungen — der Abbau bzw. die Zerstörung keimhemmender, neuraminsäurehaltiger Mucoproteide im Säuglingsdarm durch Virusneuraminidase — regt die bestehende Annahme an, daß ein Zusammenhang mit den besonders in Grippeepidemiezeiten auftretenden, gefürchteten perakuten Darmerkrankungen des Säuglings mit bakteriellen Infektionen im Sinne eines *Virus-Bakteriensynergismus* besteht (BROKMAN) wie in anderem Zusammenhang — z. B. am Respirationstrakt — des öfteren nachgewiesen und geschildert (s. STICKL 1960; STICKL u. EHMANN).

Inwieweit die zeitweise ebenfalls mit dem Neuraminsäuregehalt der Frauenmilch (Pen-Faktor; GYÖRGY; HUMMELER u. GYÖRGY; SPRINGER und Mitarbeiter; ZILLIKEN; GAUBE und Mitarbeiter) in Zusammenhang gebrachte Förderung bestimmter Bifidusvarianten (Stamm Pennsilvanien) für die Erklärung eines *colifeindlichen Darmmilieus frauenmilchgenährter Säuglinge* noch notwendig erscheint, mag dahingestellt bleiben (vgl. hierzu PETUELY).

Ob die genannten neuraminsäurehaltigen Körpermaterialien, insbesondere als Mucoide an den Körperöffnungen, den von Dold beschriebenen *körpereigenen Keimhemmstoffen* als stoffliches Substrat dienen oder nur einen Teilfaktor in einem komplexen Vorgang darstellen, geht aus den vorliegenden Untersuchungen nicht hervor und ist ohne weitere Versuche trotz des naheliegenden Zusammenhangs noch experimentell zu beweisen.

Den „Inhibinen" (Dold) war bisher kein bestimmtes stoffliches Substrat zuzuordnen; ihre Definition war lediglich durch die Beschreibung einer an den Körperoberflächen zu beobachtenden „Keiminhibition" umrissen.

Das *Anliegen dieser Untersuchung* ist es, den Neuraminsäuregehalt verschiedener Körpersubstanzen als einen vielleicht wichtigen Faktor der unspezifischen Resistenz und der Keimhemmung herauszustellen und somit auf einem umgrenzten Gebiet zur Kenntnis der weitreichenden biologischen Bedeutung dieses Stoffes beizutragen. Dabei kommt, wie erwähnt, dem Neuraminsäuregehalt bakterienhemmender biologischer Materialien keineswegs eine alleinige Bedeutung zu, sondern es mögen je nach dem Substrat (z. B. Serum, Tränenflüssigkeit u. a.) zahlreiche unspezifische, andere keimhemmende Faktoren verschiedenster Art wirksam sein. Da im Zusammenhang mit neuraminsäurehaltigen Milchbestandteilen eine besonders starke Hemmung von Colibakterien zu beobachten ist, ergeben sich insbesondere für den *Kinderarzt* wichtige Gesichtspunkte, die zu einer weiteren Erklärung der empirisch hinreichend bekannten *Überlegenheit der Frauenmilchernährung* von Säuglingen beitragen.

Zusammenfassung

Menschliches Serum und Orosomucoid, Frauenmilch und Fetuin verlieren die Fähigkeit einer unspezifischen Hemmung der Keimvermehrung (E. Coli und Staphyl. aur.), wenn der neuraminsäurehaltige Anteil dieser Substanzen mit Inhibitor- bzw. Receptorwirksamkeit für Mucoviren durch Cholera- bzw. Virusneuraminidase abgebaut oder durch Erhitzen zerstört wird.

Am Harnmucin, das in den vorliegenden Konzentrationen eine starke Inhibitorwirksamkeit gegen Influenzavirus entfaltet, hingegen das Keimwachstum nicht in nennenswertem Umfange hemmt, wird deutlich, daß verschiedene biologische Aktivitäten, die offenbar in Zusammenhang mit dem Neuraminsäuregehalt stehen, nicht parallel verlaufen müssen.

Sehr große Unterschiede in der Keimvermehrung ergeben sich zwischen neuraminsäurehaltiger und -armer Frauenmilch, während Kuhmilch hingegen unter vergleichbaren Versuchsbedingungen keine direkte, das Wachstum von Colibakterien hemmende Wirksamkeit entfalten kann. Die Bedeutung dieser Befunde für das colifeindliche Milieu im Darm

frauenmilchgenährter Säuglinge wird auch an Hand weiterer, zitierter Befunde diskutiert.

Den genannten *neuraminsäurehaltigen Körpersubstanzen* verschiedener Herkunft kommt also die Fähigkeit einer *unspezifischen Bakterienhemmung* zu. Sie gehören daher zu den *Resistenzfaktoren* der Infektionsabwehr des Körpers. Ihre Beziehung zu den von DOLD beschriebenen „*Inhibinen*" und zu einem möglichen *Virus-Bakteriensynergismus* werden diskutiert. Insbesondere wird auf die Bedeutung der Ergebnisse für die *Kinderheilkunde* hingewiesen.

Literatur

ADA, G. L., and E. L. FRENCH: Aust. J. exp. Biol. med. Sci. **13,** 82 (1950).
ATTARDI, G., M. COHN, K. HORIBATA and E. S. LENNOX: Bact. Rev. **23,** 213 (1959).
AUFMKOLK, H.: Dissertation, Köln 1961.
BARRY, G. T.: J. exp. Med. **107,** 507 (1958).
— Nature (Lond.) **183,** 117 (1959).
— and W. F. GOEBEL: Nature (Lond.) **179,** 206 (1957).
BLIX, G.: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **240,** 43 (1936).
BÖHM, P.: Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr. **19,** 65, 129, 177 (1959).
— u. L. BAUMEISTER: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **305,** 42 (1956).
— ST. DAUBER u. L. BAUMEISTER: Klin. Wschr. **32,** 289 (1954).
BRIODY, B. A.: J. Immunol. **59,** 115 (1948).
BROKMAN, H.: The evolution of my views on the etiology of infantile diarrhoea on the basis of my own investigations. Acta med. Acad. Sci. hung. **15,** 1 (1960).
BRUG, J., and G. B. PAERELS: Nature (Lond.) **182,** 1159 (1958).
BURNET, F. M.: Aust. J. exp. Biol. Med. Sci. **26,** 371 (1948).
— Physiol. Rev. **31,** 131 (1951).
— and J. F. MCCREA: Aust. J. exp. Biol. med. Sci. **24,** 277 (1946).
DOERR, R.: Immunitätsforschung. Das Komplement, II. Wien: Springer 1947.
DOLD, H.: Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. **135,** 69 (1935/36).
— 6. Int. mikrobiol. Kongr., Rom. **1,** 405 (1953).
— Z. Hyg. Infekt.-Kr. **146,** 276 (1960).
— Materia Med. Nordmark **12,** 1 (1960).
— u. F. WEIGMANN: Z. Hyg. Infekt.-Kr. **116,** 158 (1934).
DOMAGK, G.: Path. Anat. u. Chemotherapie d. Infektionskrankheiten, S. 23. Stuttgart: Thieme 1947.
FAILLARD, H.: Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. **305,** 145 (1956- **307,** 62 (1957).
GAUBE, A., P. GYÖRGY, J. R. E. HOOVER and R. KUHN: Arch. Biochem. **48,** 214 (1954).
GOTTSCHALK, A.: Yale J. Biol. Med. **26,** 352 (1954).
— Physiol. Rev. **37,** 67 (1957).
GRÖER, F. v., u. K. KASSOWITZ: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **13,** 348 (1914).
GRUMBACH, A., u. W. KIKUTH: Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger. Bd. I u. II, S. 50, 53, 57 u. 66. Stuttgart: Thieme 1958.
GYÖRGY, P.: Pediatrics **11,** 98 (1953).
— Voeding **16,** 347 (1955).
— R. KUHN, R. F. MORRIS, C. S. ROSE and F. ZILLIKEN: Amer. J. Dis. Child. **84,** 482 (1952; **85,** 632 (1953).
— C. S. ROSE and G. F. SPRINGER: J. Lab. clin. Med. **43,** 534 (1954).
HEYROVSKI, H., and K. LANDSTEINER: Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. **44,** 150 (1907).

Hirst, G. K.: J. exp. Med. **75,** 49 (1942).
Hoover, J. R. E., G. A. Braun and P. György: Arch. Biochem. **47,** 216 (1953).
Hummeler, K., P. György J. R. E. Hoover and R. Kuhn: Science **118,** 781 (1953).
Kathan, R. A., R. J. Winzler and C. A. Johnson: J. Exp. Med. **113,** 37 (1961).
Klenk, E.: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **268,** 50 (1941).
— Chemistry and Biology of Mucopolysaccharides. S. 296. Ed. by G. E. W. Wolstenholm and M. O'Connor. London: J. G. A. Churchill Ltd 1958.
— H. Faillard u. H. Lempfrid: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **301,** 235 (1955).
— u. H. Langerbeins: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **270,** 185 (1941).
— u. K. Lauenstein: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **288,** 220 (1951).
Kuhn, R.: Naturwissenschaften **46,** 43 (1959).
— R. Brossmer u. W. Schulz: Chem. Ber. **87,** 123 (1954).
McClelland, L., and R. Hare: Canad. J. publ. Hlth **32,** 350 (1941).
Müller, N. N., u. P. Giocosa: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **7,** 40 (1882); zit. n. H. Dold.
Petuely, F.: Z. Kinderheilk. **78,** 28 (1956).
— Dtsch. med. Wschr. **82,** 1957 (1957).
Sabin, A. B.: Amer. J. Dis. Child. **80,** 866 (1950).
— Amer. J. publ. Hlth **41,** 1215 (1951).
Salk, J. E.: J. Immunol. **49,** 87 (1944).
Springer, G. F., C. S. Rose and P. György: J. Lab. clin. Med. **43,** 532 (1954).
Schmidt, E.: Z. Kinderheilk. **84,** 339 (1960).
— Wissenschaftliche Ausstellung am deutschen Kongreß f. Kinderheilk. Sept. 1960 in Kassel.
— u. H. Stickl: (Im Druck).
Schultze, H. E.: Scand. J. clin. Lab. Invest. **10,** 135 (1957).
Stickl, H.: Z. Kinderheilk. **80,** 519 (1958).
— Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **15,** 214 (1960).
— u. H. Aufmkolk: Klin. Wschr. **39,** 111 (1961).
— u. B. Ehmann: Z. Kinderheilk. **84,** 548 (1960).
Tamm, J., u. F. L. Horsfall: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **74,** 108 (1950).
— — J. exp. Med. **95,** 71 (1952).
Tissier, H.: Ann. Inst. Pasteur **19,** 109 (1905).
Topley, W. W. C., and G. S. Wilson: Principles of Bacteriology and Immunity, Vol. I and II. London: Edward Arnold Ltd 1955.
Winzler, R. J.: Meth. biochem. Anal. **2,** 279 (1955).
— Plasmaproteins **1,** 309 (1960).
Zach, J., Kl. Zimmermann u. E. Müller: Klin. Wschr. **38,** 719 (1960).
Zilliken, F.: Sialic acid and related compounds. New York: G. F. Springer 1957.
— G. A. Braun and P. György: Arch. Biochem. **54,** 564 (1955); **63,** 394 (1956).
— and M. W. Whitehouse: Advanc. Carbohyd. Chem. **13,** 237 (1958).

Privatdozent Dr. H. Stickl, Universitäts-Kinderklinik Köln, Lindenburg

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 599—622 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
(Direktor: Prof. Dr. H. Brieger)

Die Entwicklung des subcutanen Fettgewebes im frühen Kindesalter

Von

W. Plenert

Mit 21 Textabbildungen

(Eingegangen am 15. Mai 1961)

Eine große Zahl neuerer biochemischer Arbeiten liefert überzeugende Argumente für die Tatsache, daß die erheblichen Mengen des subcutanen Fettgewebes (FG) nicht nur als mechanisches Polster oder Energiereserve dienen, sondern recht aktiv in das Stoffwechselgeschehen eingeschaltet sind*. Dies gilt gerade für das frühe Kindesalter, wo auch der Strukturwandel des FG von praktischem klinischen Interesse ist[3, 36, 46].

Wassermann hat 1926 die Entwicklung des FG in beispielhafter Weise abgehandelt[45]. Becker[3] und Weiss[46], die ein umfangreiches Hautmaterial von Embryonen und Säuglingen untersucht haben, konnten die Erhebungen von Wassermann bis ins Detail bestätigen und einige Ergänzungen hinzutragen.

Uns war es möglich, im Laufe der letzten fünf Jahre die Haut von Kindern verschiedenster Altersstufen — darunter auch einer Reihe von Feten — mit modernen histologischen Verfahren zu untersuchen. Diese Studien waren immer von dem Bemühen durchdrungen, eine Synthese zwischen Struktur, biochemischen Daten und klinischem Geschehen zu erzielen.

An dieser Stelle soll über Resultate von Untersuchungen des Strukturwandels des FG in verschiedenen Altersstufen berichtet werden, soweit sie für den Pädiater von Interesse sein können. Eine folgende Mitteilung soll sich mit dem Einfluß von Erkrankungen auf die Struktur des FG befassen und eine Brücke zu den biochemischen Kenntnissen über den Stoffwechsel des FG herstellen.

Material und Methodik

Unsere Untersuchungen basieren auf der Untersuchung verschiedener Hautstücke von über 500 Feten, Kindern aller Altersstufen und mehreren Erwachsenen. Zum überwiegenden Teil handelt es sich bei den Kindern um das Sektionsgut der

* 10, 13, 17, 31, 40, 42, 47, 51

eigenen Klinik, ein kleinerer Teil stammt von Operationsmaterial. Bei der Leichenhaut erfolgte die Entnahme möglichst unmittelbar post mortem. In allen Fällen wurde sofort nach der Entnahme fixiert. Da recht vielseitige histochemische Verfahren benutzt wurden, würde es zu weit führen, hier Einzelheiten zu bringen.

Für die im Text erwähnten Nachweise sei auf die Angaben von Pearse verwiesen, nach denen wir uns im wesentlichen gerichtet haben[34]. Der Nachweis der alkalischen Phosphatase geschah nach einer eigenen Modifikation[35]. Für Fettfärbungen fixierten wir in kaltem Ca-Formal. Der Bakertest wurde nach der Vorschrift bei Pearse[34] gering modifiziert. Zur Elektronenmikroskopie sei auf eine frühere Mitteilung hingewiesen[36].

Entwicklung der Struktur des FG

Da auch an unserem umfangreichen Material keine Feststellungen getroffen werden konnten, die den Aussagen von Wassermann[45], Bekker[3] und Weiss[46] widersprechen, sollen diese kurz angedeutet und mit wenigen Bildern belegt werden. Anschließend wird über methodisch bedingte Ergänzungen und die sich daraus ergebenden Folgerungen berichtet.

Der Ausgangspunkt für die Entwicklung des FG sind die Primitivorgane Köllikers (1856). Die embryonale Entwicklung ist „. . . ohne Ausnahme und ausschließlich . . .“[45] an Primitivorgane gebunden.

Jedes einzelne Fettläppchen, wo es auch entstehen mag, hat sein Primitivorgan zur Voraussetzung. Es ist also nicht so, daß sich das FG aus wenigen Primitivorganen entwickelt, die sich später auswachsen. Die ersten Primitivorgane sind um den 4. Fetalmonat festzustellen. Dabei muß die Tatsache im Auge behalten werden, daß die Entwicklung der Fettorgane (FO) einer recht erheblichen individuellen Streuung unterliegt und auch je nach Lokalisation unterschiedlich ist. Es lassen sich deshalb nur angefähre Angaben machen. Allerdings ist auch die Geschwindigkeit der Weiterentwicklung von Ort zu Ort recht different. Der Wangenfettpfropf z. B. verliert sehr spät seinen embryonalen Habitus.

Wie sich leicht demonstrieren läßt, bestehen die Primitivorgane grundsätzlich aus Blutgefäßen, einem zelligen Anteil und Intercellularsubstanz[6]. Wassermann konnte klar beweisen, „. . . daß mit Ausnahme seiner Hülle, die das umgebende Bindegewebe liefert, das ganze Organ mit seinem Capillarsystem wie mit dem zur Fettspeicherung bestimmten Reticulum einschließlich seiner exoplasmatischen Produkte einheitlichen Ursprungs aus dem Mesenchym der Gefäßwand ist.“[45]

Der primäre Vorgang bei der Bildung der Primitivorgane ist also die Anlage spezieller Blutgefäße und die Wucherung adventitieller Mesenchymzellen. Erst wenn diese vorhanden sind, wird in ihnen Fett gespeichert. Unter normalen Verhältnissen ist der Ablauf dieser Vorgänge weitgehend genetisch bestimmt, eine erhebliche Empfindlichkeit gegenüber exogenen Störungen ist jedoch nicht zu verkennen.

Vielleicht ist es für biochemische und klinische Gesichtspunkte nicht so unwesentlich, einmal die Definition des Begriffs „Fettorgan" (FO) von WASSERMANN anzuführen: „Das sog. Fettgewebe setzt sich aus den

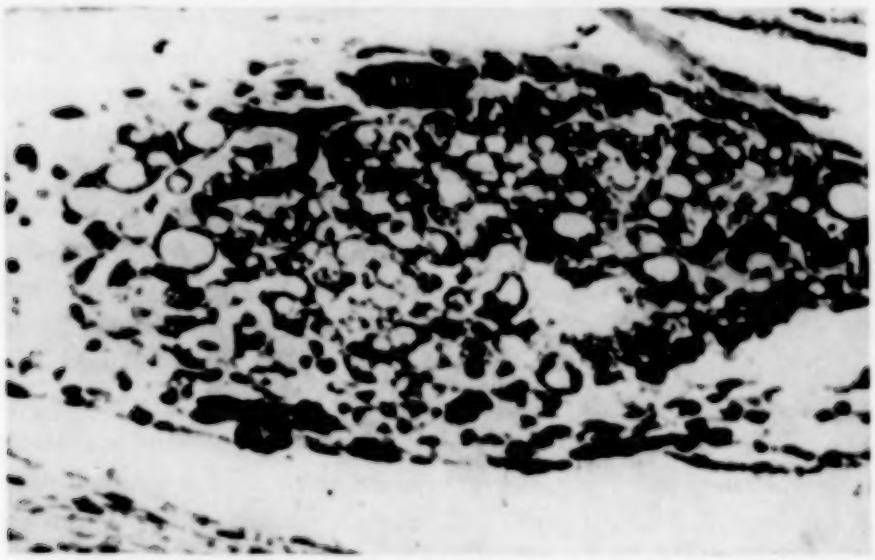


Abb. 1. Primitivorgan des Fettgewebes in der Subcutis einer 3 Std alten Frühgeburt m. VII. Trichrom nach WALLART-HOUETTE. Vergr. etwa 100 ×

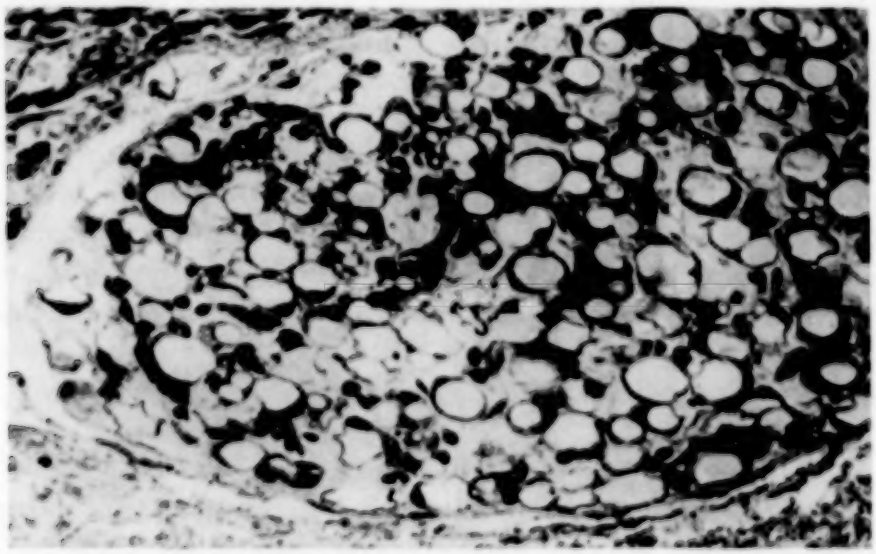


Abb. 2. Primitivorgan des Fettgewebes in der Subcutis einer 10 Std alten Frühgeburt m. VII. Technik wie Abb. 1

Fettläppchen zusammen. Im Licht ihrer Entwicklungsgeschichte stellen sich diese als reticuloendotheliale Organe in einem bestimmten Funktionszustand, nämlich dem der Fettspeicherung und Fettabgabe dar ... Folgerichtig dürfen wir dann überhaupt nicht mehr von Fettgewebe als von einem einfachen Gewebe sprechen, sondern nur mehr von Fettorganen!"[45] Die Biochemie hat fast 30 Jahre länger benötigt, bis sie diese

Aussage morphologischer Forschung durch Untersuchungen des Fettstoffwechsels bestätigen konnte: Ein interessantes Beispiel dafür, wie weit die Aussagekraft einer exakten Methode reichen kann, und wie doch bei allen hochentwickelten und spezialisierten Forschungsrichtungen diese ineinandergreifen und sich ergänzen.

Die FO sind von Bindegewebe umgeben, das für die statischen Funktionen von wesentlicher Bedeutung ist. Es sei darauf hingewiesen, daß sich z. B. die Kammerstruktur des FG der Fußsohlen bereits im Fetalleben vor jeder Belastung ausbildet.

Für den Pädiater ist es wichtig zu wissen, daß sowohl das um die FO liegende Bindegewebe als auch die Intercellularsubstanz zwischen den Fettzellen (FZ) selbst während der frühesten Kindheit einen erheblichen Wandel zeigen. Wie bereits aus den Abb. 1—4 deutlich hervorgeht, findet sich während der Embryonalzeit ein sehr lockeres fibrilläres Netzwerk um die einzelnen FO. Bei Anlage der Primitivorgane liegen diese in einem relativ zellarmen embryonalen Mesenchym, das allerdings sehr bald eine angedeutete Ordnung erkennen läßt. Mit zunehmender Reife werden die Fibrillen um die FO zahlreicher, dichter und schließlich auch die einzelnen Fibrillen lichtmikroskopisch dicker, wenn sie auch nicht die Dicke der kollagenen Bündel des Corium erreichen[6].

Parallel diesem Prozeß läuft eine Umwandlung der Intercellularsubstanzen. Während des Fetallebens findet sich eine an verschiedenen Polysacchariden reiche Grundsubstanz mit der Fähigkeit, erhebliche Flüssigkeitsmengen zu binden. Daher stammt auch die ausgeprägte Succulenz der Subcutis, die bei unreifen Frühgeburten so sehr in die Augen springt. Mit zunehmender Reife vergrößern sich die FO und beanspruchen dadurch mehr Platz. Die Fasern im Bindegewebe um die FO werden mächtiger und dichter. Die interfibrilläre Grundsubstanz tritt laufend zurück, bleibt aber mindestens durch das erste Trimenon von erheblicher Bedeutung. Hier spielt sich ein Teil der Vorgänge ab, die klinisch als „Turgor" der Haut beurteilt werden.

Morphologie der Fettspeicherung

Mit dem Begriff der „Fettspeicherung" (Gegensatz: „Fettentspeicherung"), in der Folge kurz als „Speicherung" bzw. „Entspeicherung" bezeichnet, soll die Aufnahme bzw. Abgabe von Lipiden durch die FZ umrissen werden. Aus den Primitivorganen können sich die FO nur dadurch entwickeln, daß zunehmend Fett in den einzelnen Zellen gespeichert wird. Dies geschieht anfangs in kleinen Tröpfchen, die sich zunächst an Zahl, dann auch an Größe vermehren. So bietet in frühen Stadien auch das sog. weiße FG das Bild einer multiloculären Speicherung, die beim braunen FG dauernd beibehalten wird[4, 26, 37]. Dabei wird man vorerst eine spezielle Differenzierung des braunen FG offenlassen müssen,

wenn dessen Aufgaben im Stoffwechsel des Menschen auch bisher recht unklar sind[26]. Schließlich wird ein größerer Fetttropfen in der Zelle erkennbar, der sich zum späteren zentralen Depottropfen entwickelt.

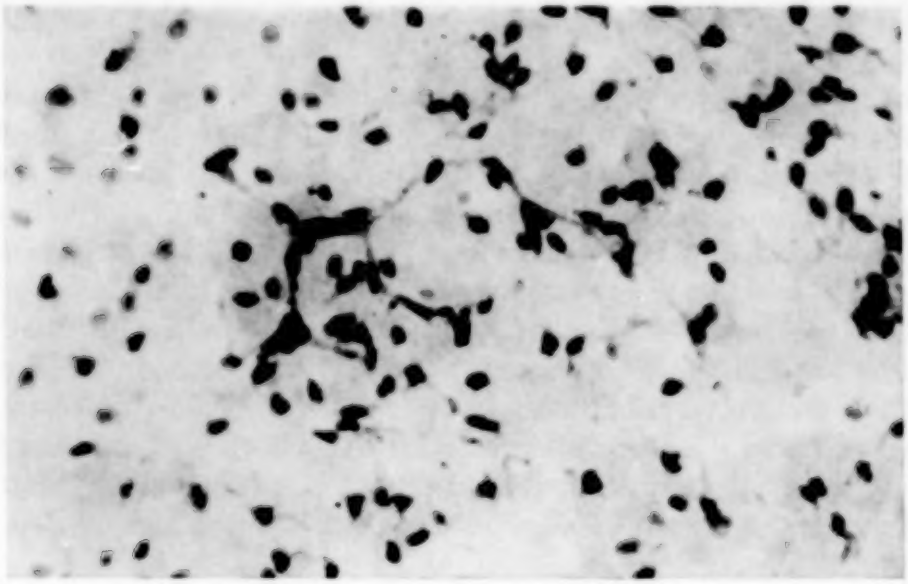


Abb. 3. Frühe Anlage eines Primitivorgans der Fußsohle eines Feten von 30 cm SSL. Deutlich zu erkennen ist die Ausbildung der speziellen Capillaren. Sudan VII B, Vergr. etwa 500 ×

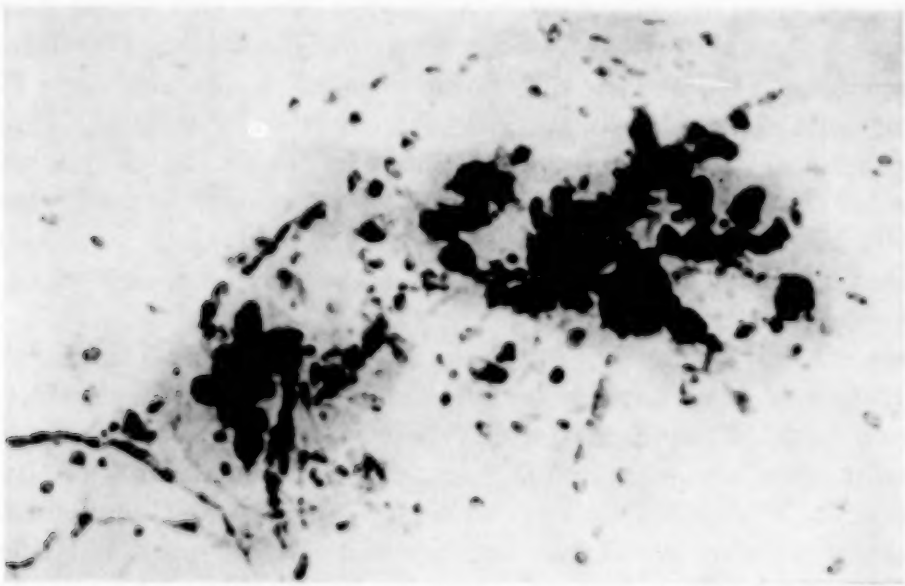


Abb. 4. Primitivorgan in der Fingerbeere einer 1 Tag alten Frühgeburt m. IX. Die Speicherung in den adventitiellen Mesenchymzellen der Gefäße ist deutlich. Sudanschwarz, Vergr. etwa 100 ×

Bis zu diesem Stadium ist die Form der FZ sehr vielgestaltig. Um den zentralen Depottropfen herum finden sich mehrfach Ausbuchtungen bis hin zu langgezogenen Ausläufern des Cytoplasma, darin liegen kleinere bis kleinste Lipidtropfen, die histochemisch Triglyceride enthalten.

Die Abb. 1—14 lassen den morphologischen Gestaltwandel von den Primitivorganen bis zu den reifen FO deutlich werden. Gleichzeitig ist ersichtlich, daß die einzelnen Primitivorgane nicht gleichmäßig diese Entwicklung durchlaufen, sondern in einem Primitivorgan verschiedene Entwicklungsstadien nebeneinander beobachtet werden können (Abb. 1, 2, 7, 10, 13—15).

Während bei Frühgeborenen bis einschließlich 8. Grav.-Monat in den von uns untersuchten Hautstellen (Kopf, Brust, Bauch) fast durchweg unreife FO vorliegen, zeigen Neugeborene ein Bild, das in diesen Arealen weitgehend dem reifen FG entspricht. Jedoch besteht insofern ein deutlicher Unterschied, als die einzelnen Zellen längst nicht so prall mit Fett gefüllt sind, rundlicher erscheinen und ein breiteres Cytoplasma zeigen. Innerhalb des ersten Trimenon wachsen dann die FO zu beträchtlicher Größe heran. Auch hier ist dieses Wachstum durchaus individuell unterschiedlich, wovon sich der Pädiater täglich überzeugen kann. An anderen Körperstellen ist die Differenzierung des FG bei der Geburt keineswegs so weit fortgeschritten wie an Kopf, Brust oder Bauch. Es weist verschiedentlich einen embryonalen Habitus auf, der erst längere Zeit nach der Geburt verschwindet.

Phosphataseaktivität der Capillaren in FO

Mit modernen histochemischen Methoden lassen sich einige Aussagen machen, die über die bisherigen, rein morphologischen Feststellungen hinausgehen. Die FO sind reich mit Blutgefäßen versehen, jede FZ hat mit mindestens einer Capillare Kontakt. Bei der Bildung der Primitivorgane ist das Einsprossen eines Gefäßes in diesen Bezirk das primäre Geschehen. Voraus und parallel mit der Bildung der ersten speichernden Zellen geht das Auftreten einer erheblichen Aktivität an alkalischer Phosphatase, die sich in späteren Stadien in dieser Intensität nicht mehr nachweisen läßt.

Diese starke Fermentaktivität der Capillaren des FG findet sich in Primitivorganen der Embryonalzeit, die offensichtlich in schneller Entwicklung begriffen sind und steht wahrscheinlich außerdem in Korrelation mit einer intensiven Speicherung der embryonalen FZ. Sie ist auch bei unreifen Frühgeburten vorhanden, ist aber ab 8. Grav.-Monat nur noch selten nachweisbar. Dies kann man ohne Zwang mit dem Reifestand der FO in Verbindung bringen. Jenseits der Neugeborenenperiode läßt sich bei jungen Säuglingen eine Aktivität der alkalischen Phosphatase in den Capillaren der FO nur bei bestimmten Entspeicherungsvorgängen histochemisch nachweisen, wie in der folgenden Mitteilung demonstriert werden soll.

In der Haut läßt sich mit histochemischen Methoden eine Aktivität der alkalischen Phosphatase nur an bestimmten Capillarabschnitten fin-

den. Das sind einmal die Gefäßschlingen im Stratum papillare des Corium, Capillaren der Schweißdrüsen und der Haarpapille, geringer der Talgdrüsen. Sonst sieht man eine stärkere Aktivität der Haarpapille in

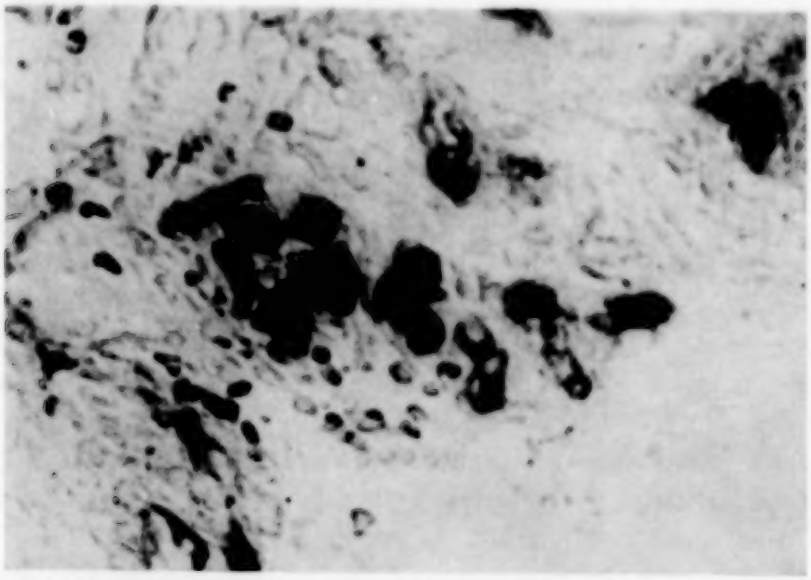


Abb. 5. Gleiches Material wie Abb. 4. Nachweis der alkalischen Phosphatase, deren starke Aktivität in den Capillaren des Primitivorgans deutlich ist. Vergr. etwa 100 ×

Abb. 6. Gleiches Material wie Abb. 5. Die Lokalisation der Fermentaktivität in den Capillarwänden wird bei starker Vergrößerung deutlicher. Vergr. etwa 500 ×

bestimmten Phasen des Haarcyclus und eine geringere der ekkrinen Schweißdrüsenzellen selbst. Lediglich im Neugeborenenalter ist häufig eine Aktivität weiterer Gefäße zu demonstrieren, dies gilt aber in nennenswertem Umfang nur für Frühgeburten. Bei diesen findet sich oft eine

starke Aktivität der Capillaren, die den Haarapparat umspinnen, sowie in denen der FO.

Man darf diese hohe Fermentaktivität der Capillaren in den FO wohl ohne jeden Zwang mit dem großen Stoffaustausch in Verbindung bringen, der während Entwicklung und Speicherung der jugendlichen FO abläuft. Durch welche Mechanismen die nötigen Metaboliten aus dem Gefäßlumen in die FZ geschleust werden, ist bisher nur unzureichend geklärt[7, 8].

Das Auftreten von Glykogen in FZ

Eine weitere Besonderheit in den Primitivorganen ist das Auftreten von Glykogen im Cytoplasma der speichernden FZ[14]. Dieses Auftreten von Glykogen kompliziert die Vorstellungen von den Abläufen bei der Fettspeicherung in mancher Hinsicht. Es gilt allgemein als Reservekohlenhydrat. Sein Auftreten in der embryonalen FZ setzt voraus, daß diese in der Lage ist, Glykogen sowohl zu synthetisieren als auch abzubauen. Es muß also der komplette Fermentapparat des Glykogenstoffwechsels in der FZ, d. h. in der speichernden embryonalen FZ vorhanden sein.

Eine derartige Schlußfolgerung auf Grund histochemischer Nachweise hört sich etwas gewagt an, erscheint uns jedoch durchaus erlaubt, denn nach unseren bisherigen Kenntnissen kommt als PAS-positive, Diastaselabile Substanz nur Glykogen in Frage. Die biochemische Bestätigung dieses Befundes ist methodisch nicht einfach und setzt speziell eingerichtete Laboratorien voraus, mußte uns also versagt bleiben, doch finden sich durchaus biochemische Arbeiten, die in die gleiche Richtung weisen[1, 2, 19, 21, 27, 40].

Es bleibt der Versuch einer Deutung dieser Befunde, die hypothetisch sein muß. Wir möchten sagen, daß der Vorgang der schnellen Speicherung zusammen mit der Differenzierung der FZ besonders hohe Ansprüche an die Energieversorgung der Zellen stellt, die durch diese Glykogendepots gesichert werden. Nähert sich die Struktur der FZ der Sigelringform, so ist histochemisch kein Glykogen mehr nachweisbar. Es ist bisher noch ungenügend bekannt, welche Vorgänge bei der Speicherung im einzelnen ablaufen. Denkbar ist eine Fettsynthese aus Kohlenhydraten, weniger wahrscheinlich werden die Bruchstücke der —C—C—-Ketten aus dem Eiweißstoffwechsel bezogen, da dieser intensiv für den Aufbau des wachsenden Körpers eingesetzt ist*. Jedenfalls müßte sich entsprechend Coenzym A als Schlüsselglied finden, dies ist auch der Fall[9, 19, 40, 44].

Eine weitere Möglichkeit ist die Zufuhr von Fettbausteinen auf dem Blutwege. Hier müssen die Besonderheiten des fetalen Stoffwechsels berücksichtigt werden. Dieser ist in utero beim Säugetier jedoch vorwiegend

* 1, 2, 15, 19, 21, 27, 32, 38, 40

auf den Verbrauch von Kohlenhydraten eingestellt. Dazu muß man sich fragen, warum der Aufbau des Speicherfettes nicht primär erfolgt, sondern die dem Blutstrom entnommene Glucose zuerst — oder parallel! — zu

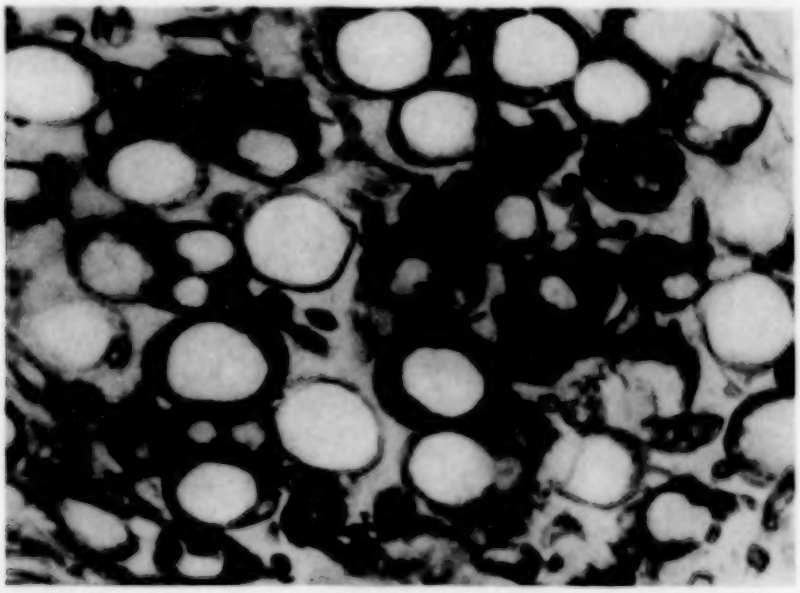


Abb. 7. Junges Fettorgan einer unmittelbar post partum verstorbenen Frühgeburt m. VII—VIII. Glykogennachweis (PAS-Reaktion). Das reichlich vorhandene Glykogen erscheint im Cytoplasma der FZ auf der Abbildung schwarz. Vergr. etwa 200 ×

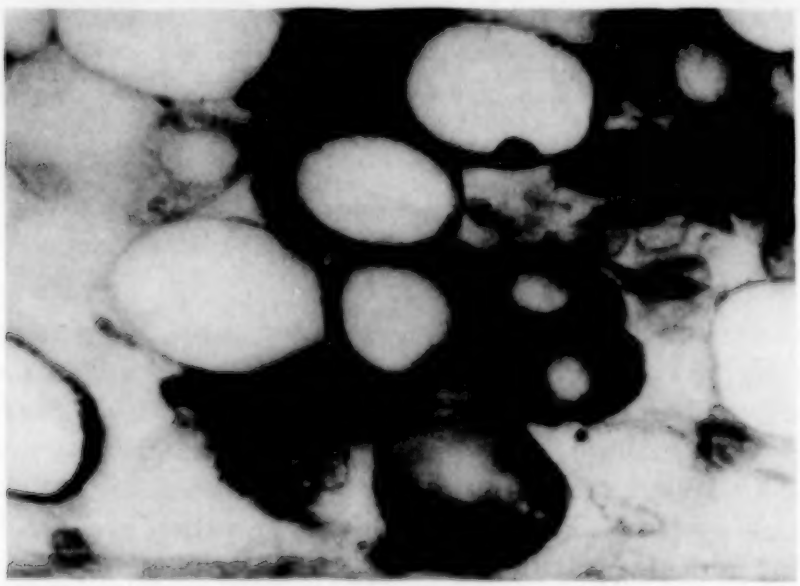


Abb. 8. Detailvergrößerung, die Lokalisation des Glykogens wird noch deutlicher. Vergr. etwa 700 ×

Glykogen aufgebaut wird. Dies wird sich vielleicht einerseits aus der mehr anoxybiotischen Stoffwechsellage des Feten erklären lassen und andererseits möglicherweise durch die Geschwindigkeit der einzelnen Syntheseschritte bedingt sein[12, 40].

Das Verhalten der Phosphatide bei der Fettspeicherung

Im späteren Leben sind die FZ ebenfalls sowohl zur Fettsäuresynthese, als auch zur Bildung von Neutralfetten befähigt. Allerdings spielt im postnatalen Leben die Entnahme von Fetten und Fettbausteinen aus der Blutbahn eine weit größere Rolle als während der intrauterinen Entwicklung. Es besteht nun einmal die Möglichkeit, daß Neutralfette beim

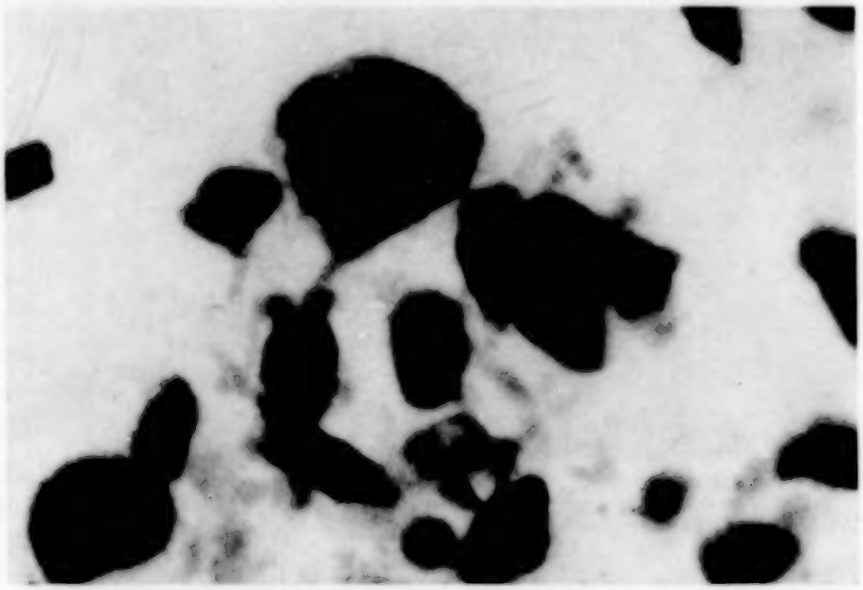


Abb. 9. Erste Speicherung in der Anlage eines Primitivorgans, weitgehend rundliche Zelle mit großem Depottropfen in Bildmitte. Fetus von 30 cm SSL, große Zehe, plantar, Sudanschwarz. Vergr. etwa 1200 ×

Eintritt in die FZ hydrolysiert, in der FZ als Fettsäuren transportiert und beim Einschleusen in den Depottropfen resynthetisiert werden. Wertheimer und Shapiro postulierten für den Transport von Fettsäuren innerhalb der FZ besondere Transferasen[49].

1960 veröffentlichte Rodbell interessante in vitro-Versuche über die Verwertung von Triglyceriden aus Chylomikronen und künstlichen Triglyceridemulsionen[41]. Er konnte nachweisen, daß FG auch intakte Triglyceride aufnimmt. Diese werden in besondere Bezirke des Cytoplasmas der FZ ungespalten eingelagert und können dann nicht mehr ausgewaschen werden. Erst dort werden sie gespalten und für die Einschleusung in den Depottropfen erneut verestert. Zu diesen Vorgängen, die durch biochemische Methoden in vitro festgestellt wurden, können mit histochemischen Techniken Belege erbracht werden.

Mit dem „sauren Hämateintest nach Baker" (BT) gelingt es bei entsprechender Technik mit erheblicher Sicherheit Phosphatide nachzuweisen[34, 36]. Unspezifisch reagierende Substanzen können durch Parallelversuche ausgeschlossen werden (Extraktionsverfahren). Wir haben

uns seit einer Reihe von Jahren von der Zuverlässigkeit und Brauchbarkeit der Methode überzeugen können. Was zeigt sich nun bei der Untersuchung des embryonalen und speichernden FG?

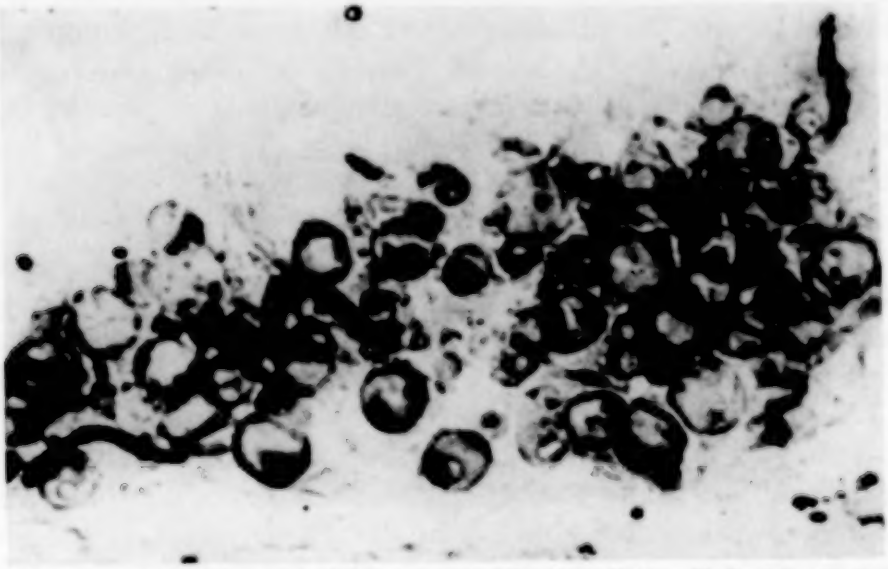


Abb. 10. Weiter entwickeltes Primitivorgan des gleichen Feten, Fußsohle, Sudan VII B. Vergr. etwa 400 ×

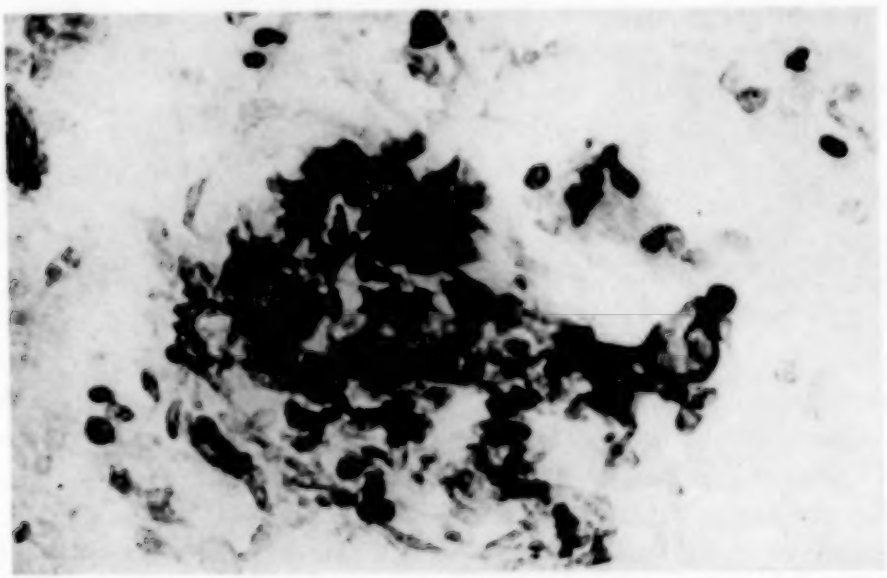


Abb. 11. Primitivorgan aus dem Bichatschen Fettpfropf der Wange des gleichen Feten. Hier sind durch den sog. sauren Hämateintest nach BAKER (BT) die Cytoplasmaanteile der FZ dargestellt. Bei den einzelnen schwarzen Punkten um das Primitivorgan handelt es sich um Erythrocyten. BT, Vergr. etwa 100 ×

Bei den üblichen Fettfärbungen handelt es sich um eine Lösung des Farbstoffs in den Lipiden. Diese Färbungen zeigen daher nur an, daß es sich um Lipide überhaupt handelt, gestatten jedoch keine nähere Differenzierung. In fettreichen Geweben lassen sich außerdem feinere Einzelheiten nur schlecht erkennen, da es sich auch bei bester Fixierung — diese

ist ein Problem für sich! — nicht ganz vermeiden läßt, daß Lipidspuren durch das Mikrotommesser über den Schnitt verschmiert werden. Es wurden nun zwar verschiedene andere Lipidfärbungen benutzt, denen der Charakter histochemischer Reaktionen zugesprochen wird, so Nachweise für Cholesterin, Modifikationen von Nilblausulfatfärbungen, Silbersalzlösungen u. v. a. Wir haben im Laufe der Jahre alle Anregungen aufgenommen und die unterschiedlichsten Techniken erprobt (z. B. [11, 16, 25, 31]), ohne zu wirklich reproduzierbaren Ergebnissen zu kommen. Lediglich der BT machte eine Ausnahme[36].

Die im BT positiven Substanzen zeigen je nach Intensität des Reaktionsausfalls eine kräftig blaue bis blauschwarze Färbung. Wir dürfen vorerst mit erheblicher Sicherheit annehmen, daß es sich hierbei um Phosphatide handelt. An der von uns untersuchten Haut und dem subcutanen FG kommt als unspezifisch reagierende Substanz nur Hämoglobin in Frage, wie durch Extraktionsversuche festgestellt wurde. In den Originalschnitten lassen sich die Erythrocyten durch einheitlichen Farbton und charakteristische Form leicht erkennen, bei den hier gezeigten schwarzweißen Mikrofotos sind sie in der Regel durch ihre Form von anderen Strukturen abzugrenzen. Auf den demonstrierten Mikrofotos sind beim BT alle gefärbten Strukturen — bis auf die Erythrocyten! — als phosphatidhaltig anzusprechen. Gelegentlich deuten sich Fasern oder Gefäße an, dies ist durch unterschiedliche Lichtbrechung bedingt und im Schnitt leicht abzugrenzen.

Während bei der Fettfärbung mit Lösungsfarbstoffen sich nur ein kräftig gefärbter Depottropfen zeigt bei schwacher Anfärbung des Cytoplasmas der FZ (Abb. 9), resultiert beim BT ein ganz anderes Bild (Abb 10).

Der zentrale Depottropfen erscheint beim BT völlig ungefärbt, dagegen zeigt das Cytoplasma eine starke Reaktion. Die Stärke des Reaktionsausfalls ist natürlich von der Dicke des Schnittes abhängig, die das Licht der mikroskopischen Beleuchtungseinrichtung durchqueren muß. So ist der Cytoplasmasaum der unreifen FZ erheblich breiter als der von vollentwickelten mit ihrem großen Depottropfen. Blickt man hier — im Schnitt! — auf die Fläche der Cytoplasmahülle, so zeigt diese nur eine zarte Blaufärbung. Mit Hilfe des Feintriebes läßt sich aber sofort darüber Klarheit schaffen, daß diese positive Reaktion des BT in den Cytoplasmasaum und nicht in den Depottropfen lokalisiert werden muß. Während der Entwicklung der FO und bei Speicherstörungen werden diese Verhältnisse jedoch viel deutlicher[28].

Die speichernde FZ hat noch ein relativ großflächiges Cytoplasma, das viel stärker ins Auge tritt als der schmale Saum der reifen FZ. In diesem Cytoplasma ist nun während der gesamten Speicherung die Reaktion auf Phosphatide stark positiv. In den jüngsten Primitivorganen ist dies noch nicht so auffällig (Abb. 11), da nur einzeln liegende FZ, die sich nicht

überlappen, im Schnitt getroffen werden. In höher differenzierten Primitivorganen grenzt bereits Zelle an Zelle, Überlagerungen lassen sich kaum vermeiden. Die nächsten Entwicklungen markieren sich sehr

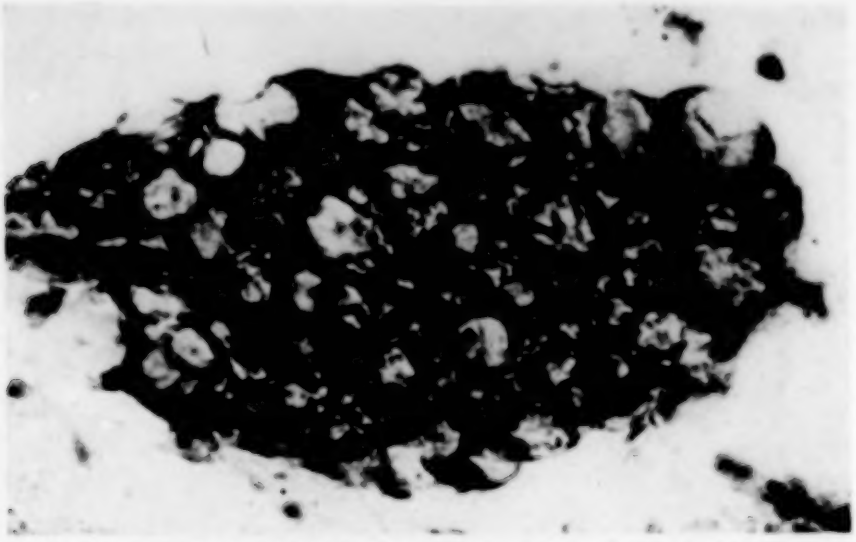


Abb. 12. Primitivorgan aus der Subcutis des ventralen Thorax einer 6 Std alten Frühgeburt m. VIII, BT, Vergr. etwa 100 ×

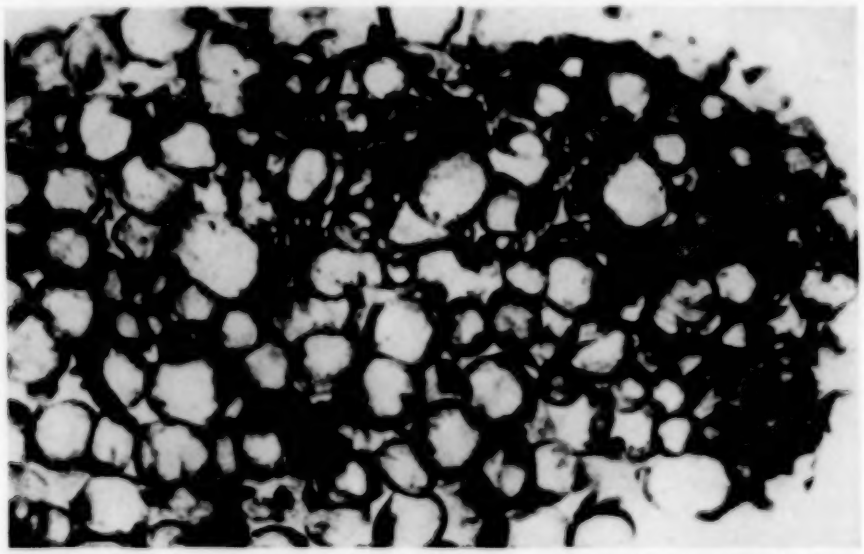


Abb. 13. Junges FG aus der Subcutis der Brusthaut (ventral) einer Frühgeburt m. IX, die unmittelbar post partum verstarb. BT, Vergr. etwa 100 ×

prägnant, da das intensiv leuchtende Blau sich eindrücklich von dem schwachen Gelb des Untergrunds abhebt (Abb. 12).

Die Abb. 13 gibt ein Bild wider, wie es sich meist bei Frühgeburten des 8.—9. Grav.-Monats, jedoch auch häufig — örtliche Unterschiede! — beim ausgetragenen Neugeborenen findet. Die FO heben sich durch ihre intensive Reaktion in stärkstem Kontrast gegen die Umgebung ab. Hier

handelt es sich um FZ, die stark speichern. Die Abb. 13 demonstriert gleichzeitig, daß die Entwicklung der FZ innerhalb eines Primitivorgans ungleichmäßig ist, eine Tatsache, die sich aus der geschilderten Entwick-

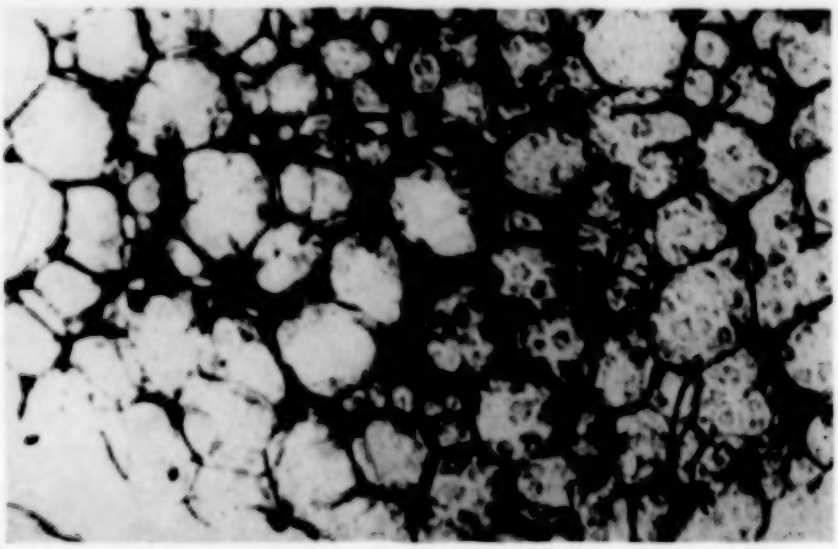


Abb. 14. FO eines 3 Tage alten Neugeborenen, gleiche Hautstelle, gleiche Technik wie Abb. 13

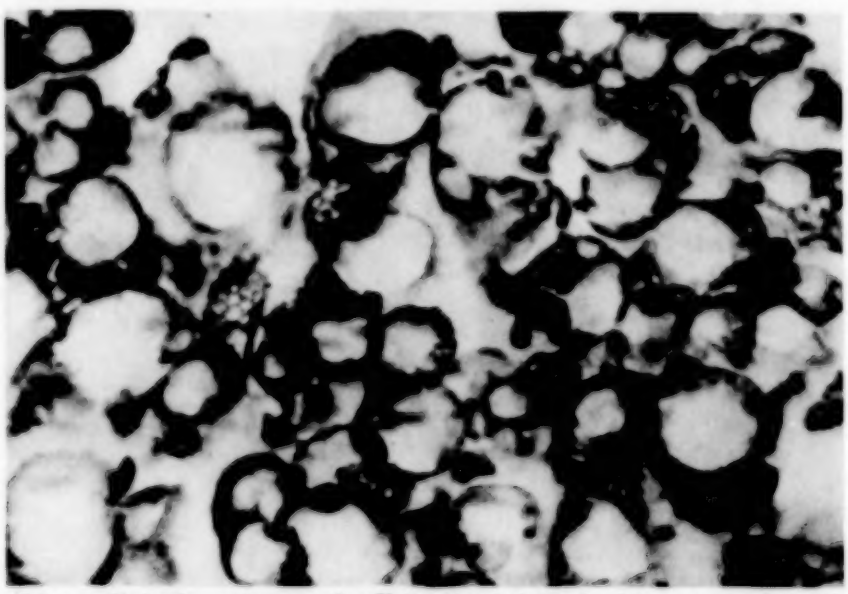


Abb. 15. Bizarre Cytoplasmaformen der Fettzellen bei der Speicherung der Primitivorgane. Primitivorgan aus dem Wangenfettpfropf eines Fetus von 33 cm SSL, BT, Vergr. etwa 500 ×

lung zwangsläufig ableitet. Diese Ungleichmäßigkeit in der Entwicklung der einzelnen FZ findet sich auch noch beim ausgetragenen Neugeborenen (Abb. 14). Hier haben jedoch die meisten FZ bereits einen recht großen zentralen Depottropfen ausgebildet, die Cytoplasmasäume sind schmaler, die Färbung des BT erscheint dadurch weniger intensiv (Abb. 14).

Mit stärkerer Vergrößerung erkennt man im Cytoplasma vieler FZ neben dem zentralen Depottropfen — der beim BT als ungefärbte rundliche Aussparung erscheint — viele kleine, rundliche „Vacuolen", die durch Säume BT-positiven Plasmas voneinander getrennt sind. Diese Räume enthalten ebenfalls Lipide (Sudanfärbungen, Phosphin 3 R,

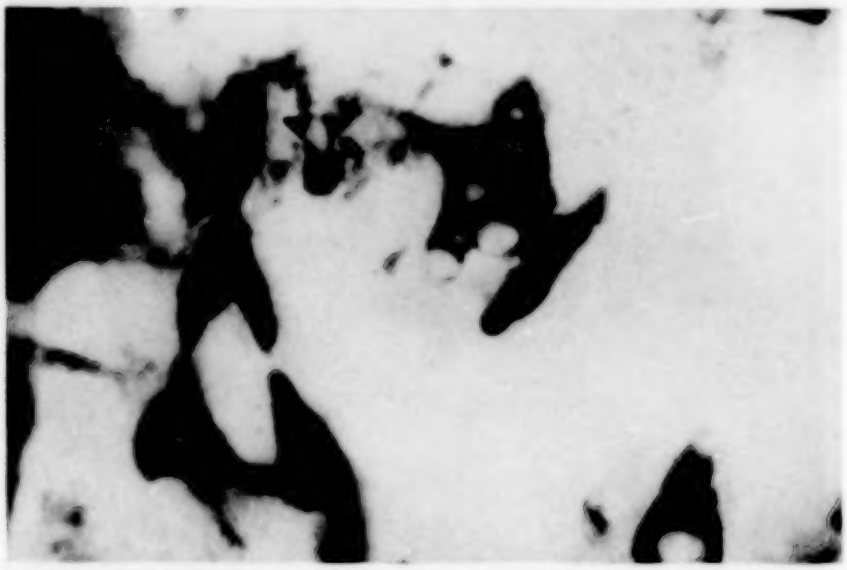


Abb. 16. Detailaufnahme aus dem gleichen Schnitt. In Bildmitte ist eine speichernde junge FZ erkennbar, die unmittelbar einer Capillare anliegt. Letztere wird auf dem Foto durch den schwarz erscheinenden Erythrocyten deutlich, der im Schnitt diagonal — von rechts oben bis links unten — im Bild liegt. BT, Vergr. etwa 1200 ×

Coffein-Benzpyren:34). Es handelt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um Neutralfette, die später in den zentralen Depottropfen eingehen (Abb. 15).

Wenn schon aus der Abb. 15 verschiedentlich recht bizarre Formen der jugendlichen FZ deutlich werden, so wird dieser Eindruck bei Darstellung einzelner FZ noch verstärkt. Die fotografische Widergabe ist dadurch etwas erschwert, daß mit einer hohen Apertur die Tiefenschärfe zugunsten der Auflösung sehr gering wird. Besonders interessant sind Bilder, wie sie die Abb. 17 darzustellen versucht. Hier handelt es sich um eine adventitielle Mesenchymzelle im Beginn der Speicherung mit mehreren kleinen Neutralfetttropfen und hohem Phosphatidgehalt des Cytoplasmas. Die charakteristische Form der späteren reifen FZ ist einmal durch den großen zentralen Depottropfen, andererseits durch die benachbarten Zellen bestimmt.

Solche bizarren Bilder finden sich in den FO frühgeborener Kinder immer wieder, wie die Abb. 17 und 18 ausweisen. Das zeigt, daß in diesem Alter undifferenzierte Mesenchymzellen weiterhin die Fettspeicherung aufnehmen. Auch bei älteren Frühgeburten und häufig bei Neugeborenen lassen sich sehr ungleichmäßig entwickelte FZ nachweisen. Während

bei Frühgeburten an den von uns untersuchten Bezirken (Kopf, Brust und Bauch) sich immer Anklänge an die mesenchymale Herkunft der FZ finden (Abb. 19), ist dies beim ausgetragenen Neugeborenen nicht mehr der Fall.

Man unterscheidet gemeinhin weißes (gewöhnliches) und braunes FG. Wir haben uns fast ausschließlich mit dem sog. weißen subcutanen FG

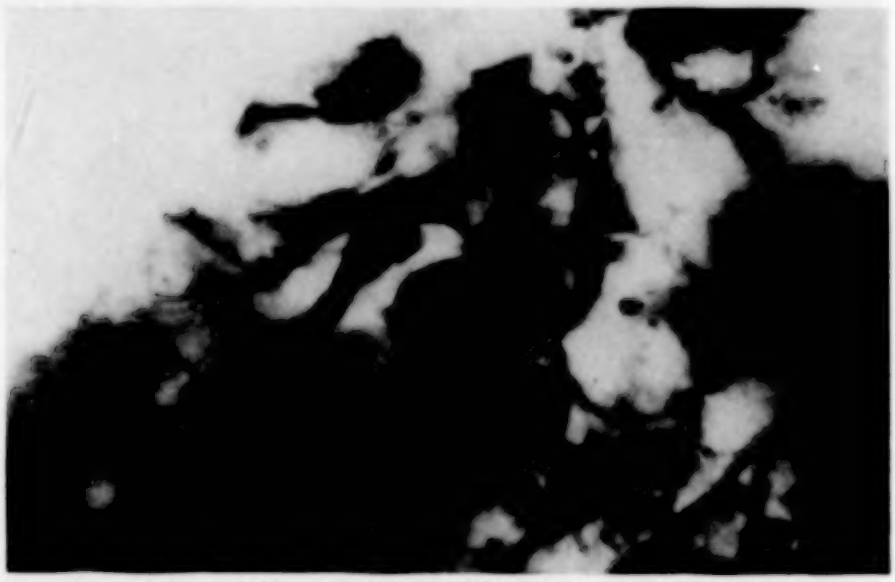


Abb. 17. Detail aus dem gleichen Schnitt, die differenzierten Formen der jugendlichen FZ sind deutlich. Technik wie Abb. 16

beschäftigt. Der Unterschied zwischen den beiden Arten des FG besteht u. a. in der Morphologie der Speicherung. Braunes FG speichert multiloculär, weißes — in voll entwickeltem Zustand — uniloculär. Darüber hinaus dürften beim braunen FG auch andere Speicherprodukte vorliegen, nwen die bisher vorliegenden Untersuchungen auch noch keine allzu weitreichenden Schlüsse in dieser Richtung für den menschlichen Organismus zulassen. Doch soll das braune FG hier außer Diskussion bleiben[4, 20, 26, 29, 37].

Speicherstrukturen der FZ

Das gewöhnliche weiße FG speichert während seiner Entwicklung von der Mesenchymzelle zur reifen FZ morphologisch ebenfalls multiloculär, d. h. man kann an vielen Stellen innerhalb des Cytoplasmas die Einlagerung von Neutralfetten beobachten (Abb. 1, 2, 7, 8, 10, 15—19). Es erscheint uns nun aus verschiedenen Gründen sehr fraglich, ob man ohne weiteres diese multiloculäre Speicherung während der Reifung des weißen FG der multiloculären Speicherung des braunen FG gleichsetzen darf!

In einer früheren Veröffentlichung wurde von uns der Begriff der „Schleusenkammern" für bestimmte Bezirke im Cytoplasma der FZ benutzt. Wir bezeichneten damit rundliche Areale an der Peripherie des

zentralen Depottropfens der reifen uniloculären FZ, die im Cytoplasma der Zelle liegen und meist durch einen schmalen Cytoplasmasaum gegen den Depottropfen abgegrenzt sind. In diesen rundlichen Kammern liegen

Abb. 18. Gleiche Strukturen aus einem Primitivorgan der Fingerbeere einer Frühgeburt m. IX. Gleiche Technik wie Abb. 16

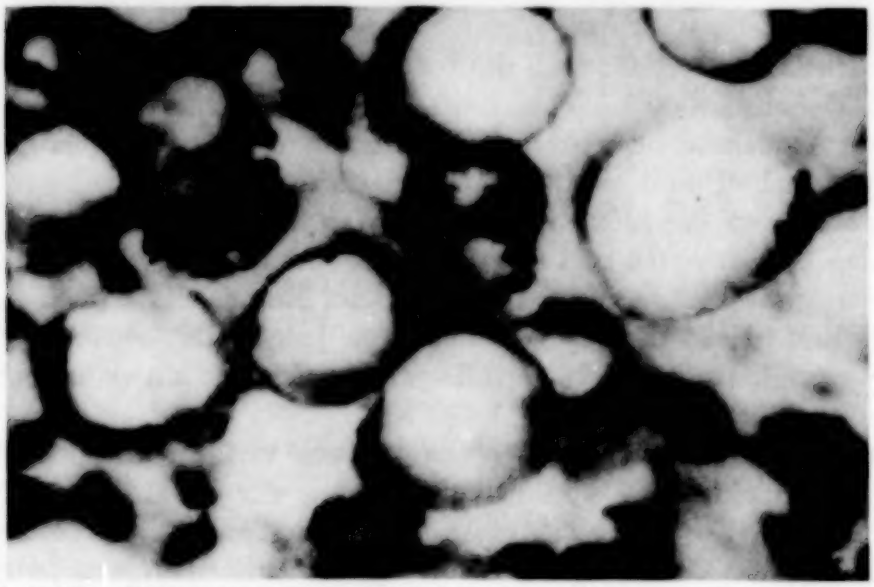


Abb. 19. Reifere FZ aus dem Wangenfettpfropf eines Feten von 30 cm SSL, deutliche Kammerstrukturen am Rande des zentralen Depottropfens. Gleiche Technik wie Abb. 16

wahrscheinlich ebenfalls Neutralfette, soweit das Lichtmikroskop eine Aussage hierzu gestattet. Diese Schleusenkammern finden sich bei der reifen FZ, die weder beschleunigt speichert noch entspeichert, erst im Bereich der Auflösung des Elektronenmikroskops. Nur bei erhöhten Umsätzen im FG — sei es Speicherung oder Entspeicherung — werden

die Schleusenkammern so groß, daß sie mit dem Lichtmikroskop erkannt werden können. So lassen sich bei genauer Betrachtung der Abb. 20 in den schmalen Plasmasäumen der FZ am Rande der großen Depottropfen kleine rundliche Gebilde erkennen, die von zarten, phosphatidhaltigen Plasmasäumen umhüllt sind.

Wir haben schon früher[36] (S. 323) diesen Schleusenkammern eine bestimmte Funktion postuliert: „Die Abgabe von Lipiden in den Depottropfen und der Abbau von Lipiden aus diesem geschieht über bestimmte Areale. In diesen „Schleusenkammern", die gegen den großen Depottropfen weitgehend abgekammert sind, finden sich kleinere Fetttropfen, die ebenfalls konstant phosphatidfrei sind."

Rodbell bietet für diese Schleusenkammern nun eine biochemische Erklärung, die unsere Schlüsse aus morphologischen Untersuchungen erheblich untermauert: „Chylomicron triglycerides and synthetic triglyceride emulsions were found to be taken up intact, before their metabolism, into a tissue compartment in which the triglycerides were no longer exchangeable with triglycerides of the medium and were inaccessible to removal by washing. It is suggested that the tissue compartment represents the rim of cytoplasm or cytoplasmic membrane surrounding the fat globule in the adipose cell."[41]

Man wird eine Bestätigung dieser Untersuchungen abwarten müssen. Das „tissue compartment", das hier von Rodbell postuliert wird, läßt sich jedenfalls zwanglos durch die beschriebenen Schleusenkammern erklären. Dabei wird offenbleiben müssen, ob diese Strukturen ausschließlich zur Aufnahme und Umformung der ungespalten aufgenommenen Triglyceride bestimmt sind. Wir haben nach unseren morphologischen Untersuchungen geschlossen, daß der Weg des Speicherfettes in den zentralen Depottropfen und aus diesem heraus grundsätzlich über diese Kammerstrukturen verläuft. Der Weg zum Beweis dieser Behauptung ist weit und umständlich, sie erscheint uns jedoch als Arbeitshypothese recht wertvoll, da sie die bisher vorliegenden Befunde am vollständigsten und recht einheitlich erklärt.

Abgesehen von der Neugeborenenperiode verläuft im postnatalen Leben die Speicherung und Entspeicherung der FO in einer solchen Geschwindigkeit, daß die submikroskopischen Schleusenkammern ausreichend sind. Während der Entwicklung der Primitivorgane jedoch ist das Tempo der Speicherung weit größer. Dies scheint uns der wesentliche Grund dafür zu sein, daß die Speicherung in dieser Periode multiloculären Charakter zeigt.

Es ist durchaus denkbar, daß die Speicherung nur multiloculär *scheint*! Die einfache Vorstellung, daß die vielen Lipidtropfen unterschiedlicher Größe, die sich in embryonalen FZ vorfinden, biochemisch gleichwertig sind und schließlich zu einem großen Depottropfen zusam-

menfließen, muß nicht unbedingt den Tatsachen entsprechen. Genau so gut ist es möglich, daß nur einer dieser Tropfen der spätere zentrale Depottropfen ist, die anderen aber Vorläufer der späteren Schleusenkammern darstellen. D. h., die größte Zahl der Tropfen würde eine vorläufige Ansammlung unmittelbar synthetisierten Neutralfetts (Triglyceride ?) darstellen, das dann in zunehmendem Maße in einen Tropfen

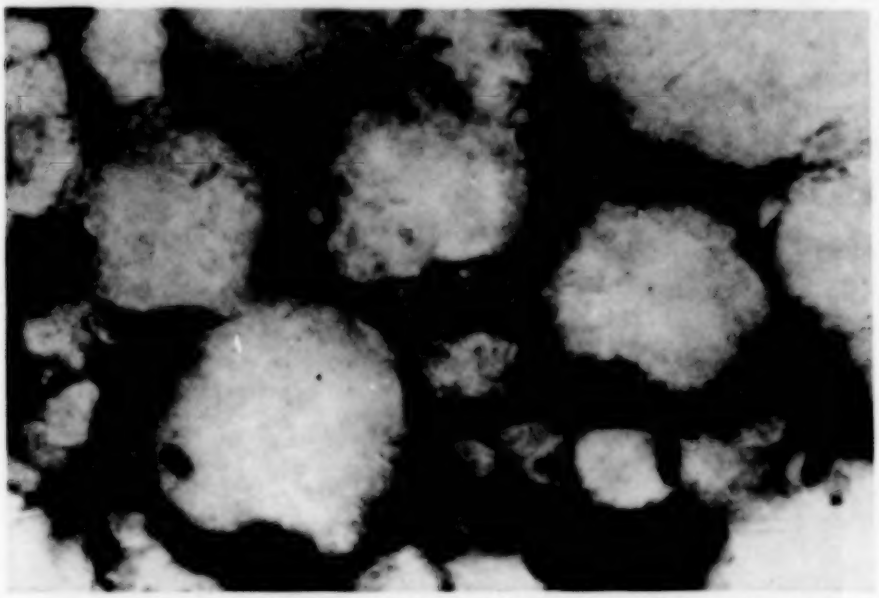


Abb. 20. Aus dem gleichen Material wie Abb. 14. Strukturen eines weitgehend reifen FO. Strukturen der Schleusenkammern lassen sich an der Peripherie der Depottropfen erkennen. Technik wie Abb. 16

übergeführt wird, der den eigentlichen Speicherort der FZ darstellt. Durch die große Zahl einzelner Tropfen würde eine größere Oberfläche erreicht und dadurch die höhere Syntheserate ermöglicht werden.

Bei solchen Vorgängen innerhalb des Cytoplasmas der embryonalen FZ, nämlich Lipidsynthese (zum überwiegenden Teil handelt es sich sicher um Triglyceride) und Transport, erhebt sich die wesentliche Frage, in welcher Form Glyceride intracellulär transportiert werden könnten. Wir wiesen eingangs auf die Arbeiten von WERTHEIMER und SHAPIRO hin, die eine Hydrolyse an der Grenzfläche und den Transport der Fettsäuren durch Transferasen annahmen. An der Grenze zum Speicherort käme es dann erneut zur Synthese von Glyceriden[49]. Für diese Vorgänge wäre auch das Verhalten von Lipasen, speziell der Lipoproteinlipasen im FG von erheblicher Wichtigkeit, es sei an dieser Stelle nur darauf hingewiesen*.

Dieses Modell der Speicherung und Entspeicherung der FZ kann nur einen Teil der Vorgänge erklären, jedoch nicht die Aufnahme intakter

* 11, 18, 20, 22, 23, 24, 33, 39, 43, 48, 50

Triglyceride in die Zelle*. Im Blut werden die Triglyceride u. a. durch bestimmte Lipoide, namentlich Phosphatide in Verbindung mit Eiweiß in Lösung gehalten. Wenn nun andererseits sich in den FO histochemisch

Abb. 21. Sog. Schleusenkammern am Rande eines zentralen Depottropfens in der Subcutis (Abdomen) eines rund einjährigen Kindes bei normaler Fettspeicherung. Der (hier schwarze) Depottropfen hat sich vom Cytoplasmasaum etwas gelöst. In den Schleusenkammern in Bildmitte Material von der gleichen Elektronendichte wie die zentrale Depottropfen. Das Material in den Kammern ist durch einen schmalen Cytoplasmasaum gegen den zentralen Speichertropfen abgegrenzt. Vergr. etwa 41000 ×

(BT) gerade Phosphatide immer dann reichlich nachweisen lassen, wenn an den Transport von Triglyceriden erhöhte Anforderungen gestellt werden, so liegt es außerordentlich nahe, daran zu denken, daß Phosphatide in entscheidendem Maße für den Transport der Triglyceride innerhalb der FZ benutzt werden. Die Struktur der Phosphatide bietet für diese Vorgänge eine gewisse Erklärung[5, 10, 17, 30, 51].

* 1, 2, 7, 8, 10, 18, 20, 41

Geht man allein von den histochemischen Befunden aus, so ist die wesentliche Bedeutung der Phosphatide für die Fettspeicherung nicht zu übersehen. Für die embryonalen Zustände wird dies aus den Abb. 10—18 durchweg deutlich. Das grundsätzlich gleiche Verhalten ist auch bei höher entwickeltem FG zu erkennen, hier jedoch in einer Größenordnung, die schließlich die Grenze der lichtmikroskopischen Auflösung unterschreitet. Der mikrofotografischen Dokumentation bieten sich dann erhebliche Schwierigkeiten. Aus diesem Grund möchten wir noch einmal auf die Abb. 19 und 20 verweisen.

In der Abb. 19 zeigen die reiferen FZ mit großem zentralen Speichertropfen rund um diesen kleine rundliche Aussparungen, die Schleusenkammern, die u. a. Neutralfette enthalten. Rund um diese ist das Cytoplasma der FZ durch den positiven Phosphatidnachweis des BT dunkel gefärbt. Von diesem Bilde ausgehend, findet man bei genauer Betrachtung auch in Abb. 20, die fast reifes FG widergibt, die gleichen Kammerstrukturen und um diese auch hier wieder die positive Phosphatidreaktion. Schließlich demonstriert die Abb. 21 die Schleusenkammern im elektronenmikroskopischen Maßstab und zeigt, daß diese durch einen schmalen Cytoplasmasaum vom zentralen Depottropfen getrennt sind.

All die geschilderten Befunde befinden sich in keinem Widerspruch zu den bisherigen biochemischen Kenntnissen über den Lipidstoffwechsel des FG. Im logischen Einklang damit stehen unsere Untersuchungsergebnisse bei verschiedenen Speicherungsstörungen, auf die in der folgenden Mitteilung eingegangen werden soll.

Zusammenfassung

Das subcutane Fettgewebe entwickelt sich aus den sog. Primitivorganen (Wassermann). Aus besonderen Capillaren entwickelt sich das spätere Gefäßnetz, aus adventitiellen Mesenchymzellen die zukünftigen Fettzellen. Diese Capillaren zeigen im embryonalen Stadium anfangs eine starke Aktivität an alkalischer Phosphatase.

Die embryonalen Fettzellen auch des gewöhnlichen weißen Fettgewebes zeigen anfangs viele einzelne Lipidtröpfchen im Cytoplasma. Um diese lassen sich histochemisch anfangs Glykogen und bis zur völligen Reife reichlich Phosphatide nachweisen. Das Vorhandensein von Glykogen im embryonalen Fettgewebe wird mit den Besonderheiten des intrauterinen Stoffwechsels und der intracellulären Fettsynthese in Zusammenhang gebracht.

Für die intracellulären Phosphatide erscheint es sehr wahrscheinlich, daß sie beim Transport von Lipiden, bes. Triglyceriden, innerhalb des Cytoplasmas der Fettzellen eine wesentliche Rolle spielen.

Ein Teil der Triglyceride kann aus dem Blut intakt in die Fettzelle eintreten. Er gelangt hier jedoch nicht unmittelbar in den zentralen

Speichertropfen, sondern in besondere Strukturen, die als „Schleusenkammern" bezeichnet wurden. Hier erfolgt möglicherweise Hydrolyse und Resynthese ehe Triglyceride in den zentralen Speichertropfen gelangen.

Die Vorgänge der Synthese und Speicherung von Lipiden im Fettgewebe sind bei Frühgeborenen, Neugeborenen und in der jüngsten Säuglingszeit sehr ausgeprägt und in erhöhtem Maße anfällig gegenüber Stoffwechselstörungen.

Fräulein H. Kusak danke ich für ihre bewährte technische Mitarbeit.

Literatur

[1] Ball, E. G., and O. Cooper: Studies on the metabolism of adipose tissue. III. The response to insulin by different types of adipose tissue and in the presence of various metabolites. J. biol. Chem. **235,** 584 (1960).

[2] — M. B. Donald and O. Cooper: Studies on the metabolism of adipose tissue. I. The effect of insulin on glucose utilization as measured by the manometric determination of carbon dioxide autput. J. biol. Chem. **234,** 774 (1959).

[3] Becker, J.: Über Eigentümlichkeiten des Fettgewebes in der frühesten Kindheit. Z. ges. Anat. **92,** 814 (1930).

[4] Boerner-Patzelt, D.: Das braune Fett der sogenannten Winterschlafdrüse des Igels. Z.mikr.-anat. Forsch. **63,** 5 (1958).

[5] Brückel, K. W., u. H. Jobst: Die Hyperphosphatidämien. Acta Hepato-Splenol. **7,** 196 (1960).

[6] Chase, W. H.: Structure of basement membranes of fat cells. Amer. Arch. Pathol. **67,** 550 (1959).

[7] Courtice, F. C.: Permeability of normal and injured skin capillaries to lipoproteins in the rabbit. Aust. J. exp. Biol. med. Sci. **37,** 451 (1959).

[8] — The permeability of liver and skin capillaries to lipids in the cat. Aust. J. exp. Biol. med. Sci. **37,** 465 (1959).

[9] Decker, K.: Die aktivierte Essigsäure. Stuttgart: Enke 1959.

[10] Deuel, H. J.: The lipids, Vol. II, Biochemistry, Digestion, Absorption, Transport and Storage. Lodon-New York: Interscience 1955.

[11] Diculescu, J., et G. Borda: Recherches histochimiques sur la lipase du tissu graisseux. Acta histochem. (Jena) **9,** 66 (1960).

[12] Duyne, C. M. van, and R. J. Havel: Plasma unesterified fatty acid concentration in fetal and neonatal life. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **102,** 599 (1959).

[13] Eger, W.: Die Bedeutung des Fettgewebes für die Fettsucht. Medizinische **1954,** 701 u. 737.

[14] — u. V. Morgenstern: Experimentelle Untersuchungen zur Glykogenbildung im weißen und braunen Fettgewebe. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **191,** 76 (1939).

[15] Feller, D. D., and E. Feist: Metabolism and adipose tissue: incorporation of isoleucine carbon into lipids by slices of adipose tissue. J. Lipid Res. **1,** 90 (1959).

[16] Feyrter, F.: Über die Unterschiedlichkeit des menschlichen Fettgewebes. Wien. klin. Wschr. **1947,** 29.

[17] Frazer, A. C.: Fat metabolism. Sci. Basis of Medicine **4,** 311 (1954/55).

[18] French, J. E., B. Morris and D. S. Robinson: Removal of lipids from the blood stream. Brit. med. Bull. **14,** 234 (1958).

[19] Ganguly, J.: Studies on the mechanism of fatty acid synthesis. Biochim. biophys. Acta **40**, 110 (1960).
[20] George, J. C., and J. Eapen: Lipase activity in the brown and yellow adipose tissue of the bat. Nature (Lond.) **184**, 59 (1959).
[21] Hagen, J. M., E. G. Ball and O. Cooper: Studies on the metabolism of adipose tissue. II. The effect of changes in the ionic composition of the medium upon the response to insulin. J. biol. Chem. **234**, 781 (1959).
[22] Hausberger, F. X.: Action of insulin and cortisone on adipose tissue. Diabetes **7**, 211 (1958).
[23] Hind, H. G., and S. M. McGinn: Heparin content of adipose tissue. Nature (Lond.) **182**, 117 (1958).
[24] Hollenberg, C. H.: Effect of nutrition on activity and release of lipase from rat adipose tissue. Amer. J. Physiol. **197**, 667 (1959).
[25] Holczinger, L.: Histochemischer Nachweis freier Fettsäuren. Acta histochem. (Jena) **8**, 167 (1959).
[26] Johansson, B.: Brown fat: A review. Metabolism **8**, 221 (1959).
[27] Krahl, M. E.: Incorporation of ^{14}C-amino acid precursors into adipose tissue protein: an insulin stimulation not involving glucose or amino acid transport. Biochim. biophys. Acta **35**, 556 (1959).
[28] Langer, H., u. H. Langer-Schierer: Zum chemischen Aufbau des braunen Fettgewebes von Wanderratte und europäischem Hamster. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **314**, 51 (1959).
[29] Lever, J. D.: The fine structure of brown adipose tissue in the rat. Electron microscopy. Proc. Stockholm Conf. 1956. Stockholm: Almquist-Wiksell 1957.
[30] Lovern, J. A.: The chemistry of lipids of biochemical significance. London-New York: Methuen's 1955.
[31] Michelson, H. E.: A consideration of some diseases of the subcutaneous fat. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **75**, 633 (1957).
[32] Miller, J. P., and J. A. D. Cooper: Lipogenesis by adipose tissue: serum stimulating effects. Biochim. biophys. Acta **33**, 436 (1959).
[33] Pav, J., and J. Wenkeova: Significance of adipose tissue lipoprotein lipase. Nature (Lond.) **185**, 926 (1960).
[34] Pearse, A. G. E.: Histochemistry. London: Churchill 1954.
[35] Plenert, W.: Der Nachweis der alkalischen Phosphatase als Routinemethode. Acta histochem. (Jena) **5**, 79 (1957).
[36] — Der Baker-Test bei Untersuchung des subcutanen Fettgewebes im Kindesalter. Acta histochem. (Jena) **8**, 311 (1959).
[37] Pöhl, M.: Zur Pathologie des braunen Fettgewebes im Säuglingsalter. Öst. Z. Kinderheilk. **11**, 12 (1955).
[38] Raben, M. S., and C. H. Hollenberg: Effect of glucose and insulin on the esterification of fatty acids by isolated adipose tissue. J. clin. Invest. **39**, 435 (1960).
[39] Reiser, R., M. C. Williams and M. F. Sorrels: Tissue lipide relationships from their composition and acetate incorporation. Arch. Biochem. **86**, 42, (1960).
[40] Renold, A. E., Jeanrenaud, B. A. I. Winegrad and D. B. Martin: Adipose tissue: a major site of metabolic interrelations between carbohydrate and fat. Mod. Probl. Pädiat. **4**, 119 (1959).
[41] Rodbell, M.: The removal and metabolism of chylomicrons by adipose tissue in vitro. J. biol. Chem. **235**, 1613 (1960).
[42] Schenk, E. G.: Zur Problematik des Fettstoffwechsels und der Fettsucht. Med. Welt **35**, 1734 (1960).
[43] Steelman, S. L., and W. W. Smith: The adipokinetic activities of the corticotrophins and melanocyte stimulating hormones. Acta endocr. (Kbh.) **33**, 67 (1960).

[44] Thompson, M. M., and J. Mayer: Coenzyme A content of adipose tissue. Nature (Lond.) **186,** 640 (1960).
[45] Wassermann, F.: Die Fettorgane des Menschen. Z. Zellforsch. **3,** 235 (1926).
[46] Weiss, F.: Histologische Untersuchungen an der Haut von Debilen, Neugeborenen, eutrophen und ernährungsgestörten Säuglingen, unter besonderer Berücksichtigung ihres bindegewebigen und fettspeichernden Anteils sowie klinischer Zusammenhänge. Jb. Kinderheilk. **138/85,** 184 u. 272 (1932).
[47] Wells, H. G.: Adipose tissue, a neglected subject. J. Amer. med. Ass. **114,** 2177, 2284 (1940).
[48] Wenkeova, J., and J. Pav: Release of non-esterified fatty acids from adipose tissue in normal and diabetic rats. Nature (Lond.) **185,** 1147 (1959).
[49] Wertheimer, E.: Fettspeicherung und Fettmobilisierung. Münch. med. Wschr. **100,** 1153 (1958).
[50] White, J. E., and F. L. Engel: Fat mobilization by purified corticotropin in the mouse. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **102,** 272 (1959).
[51] Zöllner, N.: Stoffwechsel der Neutralfette und Fettsäuren. In F. Thannhauser: Lehrb. d. Stoffwechsels. Stuttgart: Thieme 1957.

Doz. Dr. med. habil. W. Plenert, Greifswald, Soldtmannstraße 15, Universitäts-Kinderklinik

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 623—632 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Greifswald (Direktor: Prof. Dr. H. Brieger)

Studien über Serumlipide im Kindesalter

I. Die Schwankungen der Serumlipide bei gesunden Kindern

Von

H. Zöllner und W. Plenert

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 15. Mai 1961)

Durch die Entwicklung neuer Untersuchungsmethoden haben unsere Kenntnisse über den Fettstoffwechsel in den letzten Jahren so schnell zugenommen, daß es schwerfällt, die bisher vorliegenden Ergebnisse zu überblicken und zu ordnen. Allerdings ist dieser Zuwachs nicht systematisch vor sich gegangen, sondern war durch technische Ausstattung und Arbeitsrichtung der einzelnen Forschungszentren bedingt.

Als wir unsere Arbeiten aufnahmen, waren wir uns im klaren, daß die Besonderheiten gerade des frühen Kindesalters berücksichtigt werden mußten. Es war vor allem notwendig, Mikromethoden zu verwenden, um wiederholte und fortlaufende Untersuchungen am gleichen Kinde durchführen zu können. Die erheblichen Schwankungen der Serumlipide machten es notwendig, sich erst einmal mit einer möglichst wenig aufwendigen Methode im breiten Umfang eine Grundlage für spezifische Untersuchungen einzelner Komponenten der Serumlipide zu schaffen.

Uns erschien die von Rafstedt[16] modifizierte Methode von Swahn[25] geeignet, für die wir allerdings einen uns günstiger erscheinenden Bezugswert benutzten[28]. Dieses Verfahren erfüllt einmal die notwendigen Voraussetzungen an Genauigkeit und Reproduzierbarkeit, der Arbeitsaufwand blieb im Rahmen des Möglichen, und es handelte sich um eine echte Mikromethode, die es gestattete, praktisch ohne Belästigung unserer kleinen Patienten mehrfache Entnahmen vorzunehmen.

Über einen begrenzten Teil unserer Ergebnisse wurde bereits berichtet[15, 29]. Da jedoch das vorliegende umfangreiche Material für einen größeren Kreis von Interesse ist und die Basis für spätere Untersuchungen bilden soll, erschien uns eine Veröffentlichung gerechtfertigt.

Methodik

Die Technik der Gesamtlipidbestimmung wurde ausführlich in dieser Zeitschrift dargelegt und in verschiedener Hinsicht diskutiert[28].

Bei den angeführten Einzelwerten handelt es sich grundsätzlich um Nüchternwerte um 8 Uhr morgens, die bei Säuglingen nach 8-, bei Kindern jenseits des 1. Lebensjahres nach 12stündiger Nahrungskarenz bestimmt wurden.

In dieser Mitteilung wird nur über gesunde Kinder berichtet. Es handelt sich bei den Säuglingen um Heimkinder, bei den älteren Kindern um Rekonvaleszenten, die klinisch gesund waren. Bei letzteren wurde eine Reihe anderer Bestandteile des Serums kontrolliert (Eiweiß, Elektrophorese, Ionogramm, Cholesterin, Kupfer, Eisen u. a.) und altersgemäß befunden.

Ergebnisse

Die Nüchternwerte der Gesamtlipide des Serums wurden bereits früher mitgeteilt[15]. Wir haben diese Werte noch einmal durchgerechnet und ergänzt, sie basieren jetzt auf einer größeren Zahl von Kindern (Tabelle).

Tabelle

Nüchternwerte der Gesamtlipide des Blutserums in den verschiedenen Altersgruppen

Gruppe	Alter	$\bar{x}$ in mg-%	$\pm s$ in mg-%	N	t
a	0—6 Monate	426,5	108,0	49	
					2,710
b	6—12 Monate	482,9	114,2	70	
					1,549
c	1—2 Jahre	522,4	160,5	46	
					3,007
d	2—6 Jahre	608,3	163,3	109	
					0,6237
e	6—13 Jahre	621,2	174,8	181	

Die Tabelle bestätigt den früher berichteten Altersanstieg[15]. Durch die Vermehrung der untersuchten Kinder ergeben sich keine grundsätzlichen Verschiebungen. Lediglich die Werte für die Gruppe der 1—2jährigen liegen deutlich höher. Dies ist bedingt durch das Vorhandensein einiger höherer Einzelwerte (offensichtlich gesunder Kinder!); dadurch vergrößert sich auch die Streuung. Insgesamt ergibt sich eine deutliche Erhöhung der Gesamtlipide des Serums im Verlauf des 1. Lebensjahres. Auch im nächsten Lebensabschnitt bis an die Sechsjahresgrenze hin ist ein deutlicher Anstieg festzustellen. Danach gleichen sich die Werte allmählich denen jugendlicher Erwachsener an, ohne sie jedoch zu erreichen.

Vergleicht man unsere Werte mit den ausführlichen Tabellen der Monographie Rafstedts[16], so fällt auf, daß hier alle Zahlen bis auf die der ersten Lebenstage deutlich höher liegen. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um einen Einfluß der Referenzmethode. Rafstedt benutzte ein Vergleichsserum, dessen Gesamtlipide nach Brun[2] bestimmt wurden. Hierbei wird nur extraktiv vorgegangen und rein chemisch nichts verändert. Auf diese Weise dürften auch Nichtlipide in den Extrakt aufgenommen werden, so daß sich also zwangsläufig Werte ergeben, die höher liegen als bei der von uns benutzten Modifikation des Streetschen Verfahrens[24]. Die Höhe der Nüchternwerte der Gesamtlipide nach den Angaben von Rafstedt ist so beträchtlich, daß daran gezweifelt werden muß, ob es sich hierbei ausschließlich um Lipide handelt. Dieser Zweifel

erfährt eine Stütze durch die Bestimmung der einzelnen Komponenten der Serumlipide mit modernen Verfahren[20]. Der Vorteil unserer Modifikation liegt darin, daß mit der Streetschen Technik die Summe der gesamten Fettsäuren und das Cholesterin, also eine durchaus klar definierte Fraktion der Serumlipide, bestimmt wird[24, 28].

Der gleiche Unterschied ergibt sich, wenn man die von uns erhobenen Werte der Gesamtlipide des Serums bei etwa 2 Monate alten Frühgeburten von rund 380 mg-% (102 Kinder) mit denen von RAFSTEDT vergleicht, die auch nach Abzug des Phosphatidrestes noch deutlich höher liegen[15].

Wir haben in der Tabelle die Standardabweichung[13] neben den Mittelwerten angeführt. Es ist nun nicht ohne weiteres möglich, mit statistischen Verfahren einen Vergleich von Mittelwerten durchzuführen, da bei einzelnen Fraktionen der Serumlipide, besonders bei den Triglyceriden, mit nicht normalen Verteilungen gerechnet werden muß[5]. In der Abb. 1 ist deshalb die Gruppierung der Einzelwerte für die gleichen Altersklassen dargestellt. Diese Graphik vermittelt auch für praktische Belange eine plastischere Einordnung von Einzelwerten.

Es ist bekannt, daß die Serumlipide, besonders jedoch einige Fraktionen davon, starke Schwankungen in verschiedener Hinsicht zeigen. Am stärksten sind die Schwankungen bei den freien (unveresterten) Fettsäuren (FFS) und den Triglyceriden (TG). Die Werte

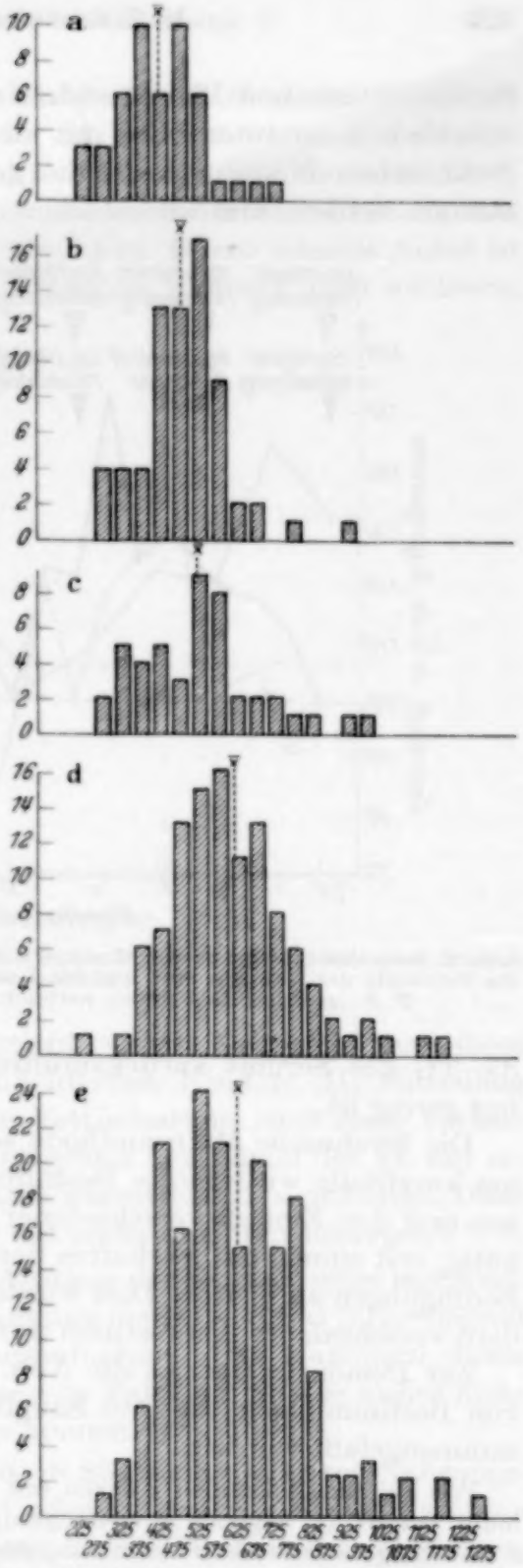


Abb. 1. Säulengraphische Darstellung der Einzelwerte der gleichen Gruppe wie in der Tabelle. Die Klassenbreite beträgt 50 mg-%. Die arithmetischen Mittel sind eingezeichnet. (Auf der Ordinate sind die Häufigkeiten und auf der Abszisse die Gesamtlipide in mg-% aufgetragen)

für Cholesterin und Phosphatide sind dagegen beim einzelnen Menschen erheblich konstanter. Da mit der hier erläuterten Modifikation der Swahnschen Mikromethode die gesamten FS und das Cholesterin bestimmt werden, sind alle stärkeren Schwankungen in erster Linie auf

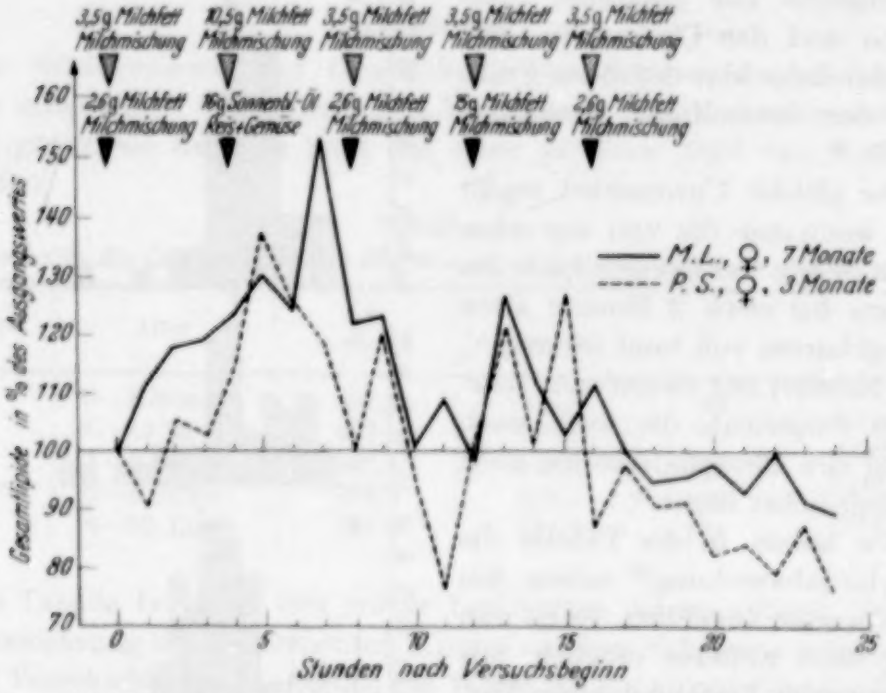


Abb. 2. Serumlipidkurven zweier Säuglinge. *M. L.* (ausgezogene Kurve), weiblich, 7 Monate; die Fettwerte der Nahrung sind aus der Kurve zu entnehmen. Ausgangswert: 478 mg-%. *P. S.* (gestrichelte Kurve), weiblich, 3 Monate. Ausgangswert: 365 mg-%

die TG des Serums zurückzuführen, da die absolute Menge der FFS nur gering ist.

Die Swahnsche Mikromethode sollte in erster Linie benutzt werden, um kurzfristig wiederholte Bestimmungen der Serumlipide durchzuführen und den Einfluß verschiedener Fette zu untersuchen. Dazu war es nötig, erst einmal das Verhalten der SL über 24 Std unter verschiedenen Bedingungen zu prüfen. Dies wurde einleitend an einer Reihe von Kindern verschiedener Altersstufen durchgeführt.

Zur Demonstration sei die Abb. 2 angeführt, auf der die Ergebnisse von Bestimmungen bei zwei Säuglingen verschiedener Altersstufen zusammengefaßt wurden.

Wie bei allen folgenden Kurven mit stündlicher oder halbstündlicher Bestimmung der SL (s. folgende Mitteilungen), wurde der Versuch wenige Minuten vor 8 Uhr morgens mit einer Bestimmung des Nüchternwertes begonnen und unmittelbar darauf die erste Mahlzeit gefüttert.

Der 3 Monate alte weibliche und völlig gesunde Säugling erhielt eine übliche $^2/_3$-Milchmischung (2% Maizena, 5% Kochzucker). Lediglich die zweite Mahlzeit wurde mit Butter auf einen Gesamtfettgehalt von 10,5 g, d. i. 1,5 g Fett/kg KG angereichert.

Während bereits nach der ersten Mahlzeit mit üblichem Fettgehalt nach 4 Std ein deutlicher Anstieg der SL zu verzeichnen ist, erreicht dieser 1 Std nach der fettreichen Mahlzeit einen Gipfel, der rund 135% des Ausgangswertes beträgt. Bereits 3 Std nach der Fettbelastung sind die SL wieder auf den Ausgangswert gesunken. Dieser schnelle Abfall ist zweifellos dadurch bedingt, daß die fettreiche Mahlzeit nicht nüchtern,

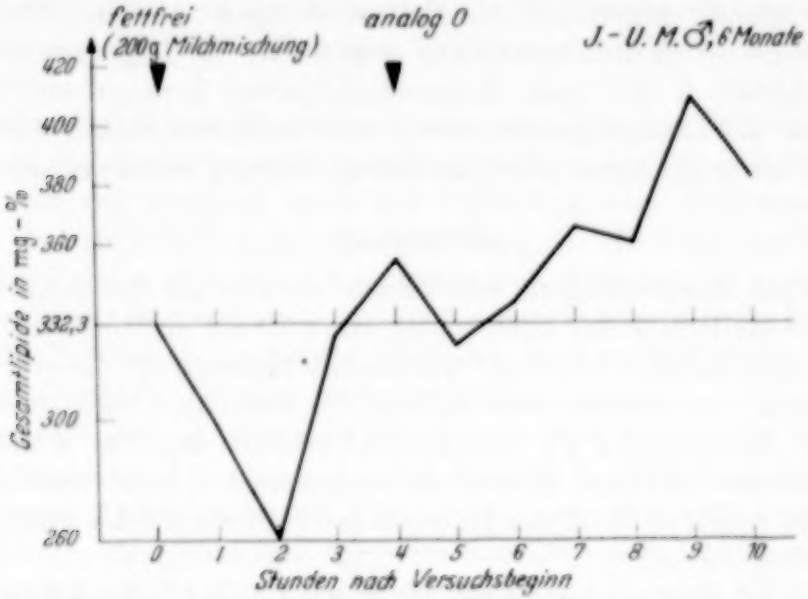


Abb. 3. Serumlipidkurve eines 6 Monate alten männlichen Säuglings, der zwei fettfreie Mahlzeiten erhielt

sondern als zweite Nahrung verabreicht wurde. Vergleicht man diese Kurve mit Fettbelastungen beim nüchternen Kind (s. II. Mitteilung und [15]), so läßt sich sagen, daß die Fettbelastung nach einer vorhergehenden Mahlzeit mit normalem Fettgehalt den Gipfel der SL nur erhöht, ohne Zeitpunkt und Abklingphase wesentlich zu beeinflussen. Diese Deutung steht durchaus in Einklang mit anderen Untersuchungen[1, 9, 10].

Der erste und höchste Gipfel des Anstiegs der SL nach einer morgendlichen Fütterung findet sich beim Säugling meist 3—5 Std (überwiegend 4—5 Std) nach der ersten Nahrungsaufnahme. Das Maximum dieses Gipfels hängt von einer ganzen Reihe von Faktoren ab, die bisher nicht in jedem Fall sicher definiert werden können.

Mit großer Regelmäßigkeit wird 6—8 Std nach der ersten Nahrungsaufnahme der Ausgangswert erreicht oder unterschritten. Beim größten Teil der Kinder folgt danach ein neuer, in der Regel erheblich kleinerer, Anstieg der SL. Dies wird aus der Abb. 2 ebenfalls deutlich. Dabei sei ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die 3 Monate alte P. nur die eine fettreiche Mahlzeit erhielt, während die 7 Monate alte M. um 12 Uhr Sonnenblumenöl und um 20 Uhr Butter zusätzlich erhielt (1,5 g Fett/kg

KG). Nach der letzten Mahlzeit mit normalem Fettgehalt fallen die SL ab.

Die Tatsache, daß der Wert der SL 24 Std nach Versuchsbeginn in beiden Fällen unter dem Nüchternwert des Vortages liegt, ist ein Zufall, demonstriert jedoch gleichzeitig die Tagesschwankungen der morgendlichen Nüchternwerte.

Die Abb. 3 ist schließlich insofern von Interesse, als sie so etwas wie einen „Leerwert" gegenüber den Fettbelastungen darstellt. Hier wurde eine fettfreie Buttermilchmischung verfüttert. Es folgt zunächst ein mäßiger Abfall. 3 Std nach Nahrungsaufnahme bewegen sich die SL wieder um den Ausgangswert, um 9 Std nach der ersten Nahrungsaufnahme einen mäßigen, aber deutlichen, Anstieg aufzuweisen.

Diskussion

Wie schon oben erwähnt, bezeichnen wir hier als Serumlipide (SL) die sog. Gesamtlipide des Blutserums, die mit der modifizierten Mikromethode nach Swahn bestimmt wurden. Bezugswert ist die gravimetrische Technik von Street. Was hier als SL bezeichnet wird, stellt demgemäß die Summe aller FS und des Cholesterins dar. Die erfaßten FS stammen zum erheblichen Teil aus den Triglyceriden, wobei der Glycerinanteil nicht erfaßt wird. Hinzu kommen die FFS, die FS der Phosphatide und das Cholesterin.

Bei den Schwankungen der SL, die durch unsere Untersuchungen erfaßt wurden, handelt es sich um Transportphänomene. Hierbei überschneiden sich verschiedene Vorgänge. Es läßt sich bisher nicht sicher definieren, inwiefern Veränderungen des Serum-Cholesterinspiegels in unsere Untersuchungen eingehen. Tatsache ist, daß mit derartigen Schwankungen zu rechnen ist. Allerdings trifft dies nicht allgemein zu[14]. Unbeeinflußt darf grundsätzlich mit nur geringen Tagesschwankungen gerechnet werden, vom Morgen zum Abend ehestens noch mit einem geringen Abfall. Bei kurzfristigen Versuchen, wie sie in unserem Falle vorliegen, ist mit einer Beeinflussung des Cholesterinspiegels nicht zu rechnen[14].

Praktisch das gleiche gilt für die Phosphatide des Serums, die eine erhebliche Stabilität aufweisen, und deren Menge auch durch die alimentäre Lipämie nicht beeinflußt wird (z. B.[3]). Die Phosphatide haben in unseren Versuchen einen noch geringeren Einfluß, da nur der FS-Anteil erfaßt wird.

Als Lipidfraktionen, die nach Quantität und Qualität erhebliche Tagesschwankungen aufweisen können, kommen für unsere Versuche entscheidend die TGFS und die FFS des Serums in Frage. Das Verhalten der TGFS soll in der nächsten Mitteilung eingehender diskutiert werden, so daß hier kurz auf die FFS eingegangen werden muß.

Während die übrigen Plasmalipide in Form der Lipoproteine auftreten, sind die FFS überwiegend an Albumin gebunden, nur 5—10% finden sich bei den α- und β-Lipoproteinen[7, 17, 19, 21, 22, 27]. Die FFS weisen eine beträchtliche Turnover-Rate und Halbwertzeiten von nur 2—3 min auf[4, 7, 8, 12]. Sie sind eine wesentliche Komponente des Energiestoffwechsels besonders auch der Muskulatur. Besonders eindrucksvoll sind die mannigfaltigen Verknüpfungen, die mit dem KH-Stoffwechsel bestehen[23]. Dadurch ist das Verhalten der FFS gerade für den Pädiater von Interesse, obwohl auf diesem Gebiet nur wenige Untersuchungen vorliegen[6].

Von den vielfältigen Einflüssen, denen die Höhe der FFS des Plasmas unterliegt, ist für die vorstehende Fragestellung nur die Erhöhung nach Fasten und die Senkung nach KH-Fütterung von Bedeutung. Diese Effekte sind ohne Belang für die Aufstellung der Nüchternwerte, wie wir sie in der Tabelle und Abb. 1 demonstrierten. Dagegen ist zu überlegen, inwiefern diese Beeinflussung der FFS durch Hungern bzw. KH-Fütterung oder Fettbelastung auf die Höhe der SL von Einfluß ist. Dies läßt sich durch einfache Überlegungen abschätzen.

Zöllner[30] gibt als Normalwerte für die FFS 0,31—1,21 mval/l an, das entspricht rund 9—35 mg-%. Der Anstieg der FFS nach Fasten und der abrupte Abfall nach KH-Fütterung sind außerordentlich gut reproduzierbare Ereignisse, mit deren gesetzmäßigem Eintritt man rechnen darf (bei Gesunden!). Demnach ist der Abfall der SL nach Fütterung von fettfreier, KH-reicher Nahrung am ehesten auf das Verhalten der FFS zurückzuführen. Umgekehrt wird bei gleichzeitiger Fett- und KH-Fütterung (Abb. 2) der Gipfel der alimentären Lipämie durch den Abfall der FFS etwas beschnitten. Inwiefern der 2. kleine Anstieg der SL um die 9. Std durch einen Anstieg der FFS zu erklären ist, soll durch direkte Bestimmungen geklärt werden.

Das Verhalten der SL im Verlauf von 24 Std wird erheblich von der Nahrung beeinflußt, wie aus den Abb. 2 und 3 hervorgeht. Allerdings ist es nicht allein die Nahrung, die bei diesen Schwankungen eine Rolle spielt. Es ist oft schwer, die einwirkenden Faktoren klar zu erkennen. Die hier zur Demonstration ausgewählten Kurven zeigen jedenfalls das eine, daß 1. die erste fetthaltige Mahlzeit des Tages zu einem mehr oder minder hohen Anstieg der SL führt und 2. das Abklingen der alimentären Lipämie von einer folgenden fettreichen Mahlzeit nur gering beeinflußt wird. Hieraus ergibt sich die selbstverständliche Folgerung, daß sog. Fettbelastungen zum Studium der alimentären Lipämie grundsätzlich morgens nach einer 8—12-Std-Nahrungskarenz durchgeführt werden sollten.

Das Absinken der SL nach einer fettfreien Mahlzeit erklärt sich einerseits durch das Ausbleiben der alimentären Lipämie und andererseits

wahrscheinlich durch das abrupte Absinken der FFS. Hierfür spricht auch der folgende Anstieg der FFS. Es ist also durchaus möglich, daß beim Hunger die Höhe der SL durch Schwankungen der FFS bedingt wird. Jedenfalls sind sowohl bei fettfreier Ernährung[10] als auch bei Resorptionsstörungen[11] die Schwankungen der Triglyceride minimal. Erst bei länger dauerndem Hunger und unter gewissen Bedingungen bei fettarmer Kost kommt es zum Ansteigen der Triglyleride des Serums. Zur Beurteilung von Fettbelastungen ist es erforderlich, die genannten Variationen zu kennen.

Während wir auf die Diskrepanzen in der Höhe der als „Gesamtlipide" bezeichneten Fraktion schon oben eingingen und einer von uns (Z.) an gleicher Stelle die Gründe hierfür darlegte, ist noch kurz die Frage des Altersanstiegs zu klären.

In den Zusammenstellungen von Rafstedt[16] und Tersley[26] wird erklärt, daß ein deutlicher Anstieg bis in das 2. Lebensjahr stattfindet. Nach dem 2. Lebensjahr werden schon annähernd die Werte des Erwachsenen erreicht. Abgesehen von der Methodik erscheint uns das Material beider Verfasser zu wenig umfangreich, um diese Frage beantworten zu können. Die Variation sowohl der „Gesamtlipide" als auch ihrer einzelnen Fraktionen ist innerhalb jeglichen Kollektivs recht groß. Während Rafstedt sehr viele Neugeborene und Säuglinge untersucht hat, beurteilt er die Frage des Altersanstiegs der 2—14jährigen an insgesamt 25 Kindern. Tersley hat seine Untersuchungen überhaupt nur an 50 Kindern aller Altersgruppen durchgeführt. Eine Unterteilung in einzelne Altersklassen ist dabei nicht möglich und damit auch keine Aussage über einen Altersanstieg.

Wir haben unser Material mit Hilfe der t-Verteilung statistisch[13] geprüft. Dabei ergab sich, daß die Unterschiede zwischen den Gruppen a und b sowie zwischen c und d bei $t_{0,01}$ signifikant sind, während sich die Unterschiede zwischen den beiden anderen Gruppen nicht sichern ließen. Daraus läßt sich ableiten, daß zumindest für die SL auch über das 2. Lebensjahr hinaus ein Altersanstieg vorhanden ist. Es muß späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben zu klären, welche Lipidfraktionen von diesem Altersanstieg betroffen werden. Es ist schließlich auch möglich, daß alle Fraktionen beteiligt sind. Mit dem vorliegenden Untersuchungsmaterial kann aber darüber keine bindende Aussage gemacht werden.

Fräulein H. Kusak danken wir für technische Mitarbeit.

Zusammenfassung

Es wird kurz über die Aussagekraft der angewandten Methode zur Bestimmung der „Gesamtlipide" berichtet und die Normalwerte der-

selben im Serum für verschiedene Altersklassen angegeben. Mit Hilfe der t-Verteilung konnte ein Altersanstieg statistisch gesichert werden.

Danach werden einige typische Fettbelastungskurven wiedergegeben. Die Untersuchungsergebnisse werden diskutiert.

Literatur

[1] Albrink, M. J., and R. S. Neuwirth: Effect of previous starvation on the response of plasma lipids and free fatty acids to a fat meal. J. clin. Invest. **39**, 441—446 (1960).

[2] Brun, G.: Totalfedtbestemmelse i serum. Bibl. Læger **131**, 197—202 (1939).

[3] Brückel, K. W., u. H. Jobst: Die Hyperphosphatidämien. Acta hepatosplenologica **7**, 196—206 (1960).

[4] Butterfield, W. J. H., and G. Schless: Observations on the peripheral metabolism of nonesterified fatty acids. Diabetes **8**, 450—454 (1959).

[5] Carlson, L. A.: Serum lipids in normal man. Acta med. scand. **167**, 377—397 (1960).

[6] Duyne, C. M. van, and R. J. Havel: Plasma unesterified fatty acid concentration in fetal and neonatal life. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **102**, 599—602 (1959).

[7] Fredrickson, D. S., R. S. Gordon jr., K. Ono and A. Cherkes: The metabolism of albumin-bound C^{14}-labeled unesterified fatty acids in normal human subjects. J. clin. Invest. **37**, 1504—1515 (1958).

[8] — D. L. McCollester and K. Ono: The role of unesterified fatty acid transport in chylomicron metabolism. J. clin. Invest. **37**, 1333—1341 (1958).

[9] Havel, R. J.: Early effects of fat ingestion on lipids and lipoproteins of serum in man. J. clin. Invest. **30**, 848—854 (1957).

[10] Kuo, P. T., and J. C. Carson: Dietary fats and the diurnal serum triglyceride levels in man. J. clin. Invest. **38**, 1384—1393 (1959).

[11] — and N. N. Huang: Diurnal serum triglyceride levels of children with cystic fibrosis of the pancreas. J. Pediat. **55**, 720—726 (1959).

[12] Laurell, S.: Turnover rate of unesterified fatty acids in human plasma. Acta physiol. scand. **41**, 158—167 (1957).

[13] Linder, A.: Planen und Auswerten von Versuchen. Basel-Stuttgart: Birkhäuser 1953.

[14] Peterson, J. E., A. A. Wilcox, M. I. Haley and R. A. Keith: Hourly variation in total serum cholesterol. Circulation **22**, 247—253 (1960).

[15] Plenert, W., u. H. Zöllner: Der Einfluß des Nahrungsfettes auf die Serumlipide im Säuglingsalter. 59. Tagung der Dtsch. Ges. f. Kinderheilk. 1960 (im Druck).

[16] Rafstedt, St.: Studies on serum lipids and lipoproteins in infancy and childhood. Acta paediat. (Uppsala) Suppl. **102** (1955).

[17] Reshef, L., E. Shafrir and B. Shapiro: In vitro release of unesterified fatty acids by adipose tissue. Metabolism **7**, 723—730 (1958).

[18] Rietschel, H. G.: Über den Einfluß von Lecithin auf den Cholesterin- und Lipoproteinspiegel des Blutes. Med. Klin. **53**, 1473—1479 (1958).

[19] Roheim, P. S., and J. J. Spitzer: Metabolism of unesterified fatty acids (UFA) in normal dogs. Amer. J. Physiol. **195**, 288—290 (1958).

[20] Schrade, W., E. Böhler, R. Biegler, R. Teicke u. B. Ullrich: Gaschromatographische Untersuchungen der Serumfettsäuren des Menschen. III. Mitt. Die Fettsäuren der Cholesterinester, Phospholipide und Triglyceride sowie der unveresterten Fettsäuren bei Gesunden und bei Arteriosklerotikern. Klin. Wschr. **38**, 739—753 (1960).

[21] Shafrir, E.: Partition of unesterified fatty acids in normal and nephrotic syndrome serum and its effect on serum electrophoretic pattern. J. clin. Invest. **37**, 1775—1782 (1958).
[22] — K. E. Sussman and D. Steinberg: The nature of the epinephrine- induced hyperlipidemia in dogs and its modification by glucose. J. Lipid Res. **1**, 109—117 (1959).
[23] Siperstein, M. D.: Inter-relationships of glucose and lipid metabolism. Amer. J. Med. **26**, 685—702 (1959).
[24] Street, H.: Zit. n. F. Hinsberg u. K. Lang: Medizinische Chemie, S. 495. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1957.
[25] Swahn, B.: Studies on blood lipids. A micromethod for the determination of total lipids in serum. Scand. J. clin. Lab. Invest. **5**, Suppl. 9 (1953).
[26] Terslev, E.: Serum lipids in infants with progressive cerebral affection. Acta paediat. (Uppsala) **49**, 69—75 (1960).
[27] Wilgram, G. F., J. Campbell, L. Lewis and J. Patterson: Effect of growth hormone on the transport of lipids in blood. Diabetes **8**, 205—210 (1959).
[28] Zöllner, H.: Untersuchungen zur Lipidbestimmung im Blutserum nach dem Prinzip der Mikromethode von Swahn. Z. Kinderheilk. **85**, 50—56 (1961).
[29] — and W. Plenert: Continous registration of serum lipids in infancy and childhood and the influence of food, diseases and drugs. Intern. Symposium on „Drugs affecting lipid metabolism". Mailand 1960 (im Druck).
[30] Zöllner, N.: Die Normalwerte der Plasmalipoide. Dtsch. med. Wschr. **84**, 386—392 (1959).

Dipl.-Chem. H. Zöllner,
Oberarzt Dozent Dr. med. habil. W. Plenert,
Universitäts-Kinderklinik Greifswald

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 633—652 (1961)

Aus der 1. Kinderklinik im Städtischen Krankenhaus Berlin-Buch
(Chefarzt: Prof. Dr. H. W. Ocklitz)

Die Keuchhustenlunge im Röntgenbild

Befunde bei 319 keuchhustenkranken Kindern

Von

F. Klimt

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 4. Mai 1961)

„Ich habe mich vom Hustensymptome so ziemlich unabhängig gemacht, quäle die Kinder nicht erst lange mit meinen Versuchen, sie zum Husten zu bringen, brauche mein Ohr oft nur einmal anzulegen, ein Inspirium abzuwarten und habe die sichere Keuchhustendiagnose." Damit spielt Pospischill[53] in seiner Monographie über Keuchhusten auf die von ihm beobachteten „ungemein ausdrucksvollen, eigenartig klingenden, kleinblasigen, basalen Rasselgeräusche" an. Bei aller Würdigung der Pospischillschen Arbeit, die Göttche[24] als einen „Markstein in der Pertussisforschung" bezeichnet, wird der heutige Leser doch mit einer gewissen Skepsis nach der Einheitlichkeit und Verläßlichkeit dieses Auskultationsphänomens fragen. Das gleiche gilt für den radiologischen Lungenbefund, dem in lange zurückliegenden Untersuchungen erstmals Göttche[24] in der Diagnose des Keuchhustens Bedeutung verschaffte. Zwischen dem klinischen und dem röntgenologischen Befund bei keuchhustenkranken Kindern klaffen häufig Diskrepanzen[24, 31, 72] u.a. Uns interessierte in diesem Zusammenhang das Röntgenbild der Keuchhustenlunge, wie es sich heute an einem größeren Krankengut darbietet.

Um unvoreingenommen einen Überblick über die Art, das Ausmaß, die Dauer und die Folgen der Lungenveränderungen bei einer Keuchhustenerkrankung zu geben, möchten wir zunächst auf unsere eigenen Befunde eingehen, um sie später auf der Basis der in der Literatur bereits früher niedergelegten Untersuchungsergebnisse zu diskutieren.

Das Krankengut

Wir untersuchten insgesamt 319 an Keuchhusten erkrankte Kinder, vorwiegend im konvulsiven Stadium, die im Zeitraum von 1958—1960 in unserer Klinik stationäre Aufnahme fanden. Bei jedem Kind wurde

nach Klinikeinweisung eine Röntgenthoraxaufnahme (Hartstrahltechnik)* angefertigt und diese bei pathologischem Befund oder hinzutretender Komplikation wiederholt.

In der Zusammensetzung unseres Krankengutes fehlte eine bemerkenswerte *Geschlechtsdifferenz*. Das *Alter* der Kinder: 81 (25,4%) von ihnen befanden sich im ersten, 53 (16,6%) im zweiten, 78 (24,5%) im dritten und vierten Halbjahr und 107 (33,5%) Kinder waren älter als 2 Jahre. In bezug auf die *Jahreszeit* ergab sich, daß die stationären Einweisungen am häufigsten in den Monaten Februar und Juli erfolgten, am wenigsten in den Monaten Oktober bis Dezember. Pneumonien traten vorwiegend in den Wintermonaten auf; bei den Atelektasen vermißte man eine nennenswerte jahreszeitliche Häufung.

Von den 319 an Keuchhusten erkrankten Kindern *verstarben* insgesamt 8 Kinder (2,5%), und zwar 2 Kinder im Säuglingsalter, 5 im 2. Lebensjahr und 1 Kind im 4. Lebensjahr. Die uns interessierenden Daten aus den Krankengeschichten und Sektionsberichten** dieser verstorbenen Kinder seien kurz wiedergegeben.

Christian St., K. B. Nr. 418/591, 15 Monate. Nicht schutzgeimpft. *Bronchiolitis*, auch pathologisch-anatomisch bestätigt. Histologisch: einzelne Atelektasen, vorwiegend überblähtes Lungenparenchym; Alveolen zumeist optisch leer, nur in einzelnen etwas Zelldetritus und abgeschilferte Alveolarepithelien. Epithel der Bronchiolen z.T. abgelöst und schleimige Auflagerungen.

Maritha S., K.B. Nr. 1315/591, 3 Monate. Pathologisch-anatomisch: *konfluierende Bronchopneumonie* des rechten Ober- und Mittellappens. Herdförmige Bronchopneumonien der übrigen Lungenteile. Histologisch: im rechten Ober- und Mittellappen neben wenig überblähten Bezirken stark infiltriertes Lungengewebe. Alveolen enthielten neben kleineren Lymphocyten vorwiegend monocytoide Elemente mit großem Zellkern und Plasmaleib, außerdem schwach eosinophil angefärbtes, netzig gezeichnetes Exsudat, stellenweise auch stark basophil gefärbten Schleim bei relativer Zellarmut. Lymphocytär infiltrierte und mitunter stark erweiterte Interstitien. In den übrigen Lungenteilen einzelne herdförmige bronchopneumonische Infiltrate und ein Emphysem.

Rainer A., K. B. Nr. 899/591, 3 Monate. Pathologisch-anatomisch: *interstitielle Pneumonie*. Histologisch: im 1. Schnitt: Erheblich verdicktes interstitielles Gewebe mit hyperämischen Gefäßen. Die Alveolen enthalten körnig-fädriges Exsudat, einzelne Zellen, abgeschilferte Alveolarepithelien und sind durch das Interstitium weit auseinandergedrängt. Im 2. Schnitt durch einen anderen Lungenlappen: dicht der Alveolarwand anliegende eosinophil gefärbte hyaline Membranen. Infiltration des interstitiellen Gewebes zum großen Teil von Plasmazellen, z.T. von Leukocyten und Lymphocyten.

Evelyn K., K. B. Nr. 168/591, 13. Monate. Nicht schutzgeimpft. Pathologisch-anatomisch: ausgedehnte, nahezu lappenfüllende *Bronchopneumonie* beider Unter-

* Herrn Chefarzt Prof. Dr. W.S. REICHEL (Leiter des Zentral-Röntgeninstituts des Städtischen Krankenhauses Berlin-Buch) möchten wir an dieser Stelle verbindlichst für seine Unterstützung danken.

** Herrn Chefarzt Dozent Dr. med. habil. H. HENKEL (Leiter des Pathologischen Instituts im Städtischen Krankenhaus Berlin-Buch) danken wir auch an dieser Stelle verbindlichst für die zur Verfügung gestellten Befunde.

lappen, auch auf die Oberlappen übergreifend. Histologisch: in den Alveolen neben basophilem Exsudat reichlich segmentkernige Leukocyten, Lymphocyten, Erythrocyten, Plattenepithelien und massenhaft Bakterien. In den Randgebieten, mit Ödemflüssigkeit gefüllte, überblähte Alveolen. Bronchialepithel zum größten Teil abgelöst und zum Teil unterblutet.

Silvia G., K. B. Nr. 229/591, *Pneumonie und Masern*, 14 Monate, einmalig DTP-Schutzimpfung vor etwa 1 Jahr. Pathologisch-anatomisch: nekrotisierende, mit Hämorrhagien einhergehende segmentale Pneumonie in beiden Unterlappen. Histologisch: herdförmig angeordnete Pneumonie mit in eine eosinophile Grundmasse (eiweißreiche Ödemflüssigkeit) eingebettetem, vorwiegend aus einkernigen, weißen Blutzellen und desquamierten Alveolarepithelien bestehenden Exsudat. Bronchiolen entzündet, ihr Epithel vielfach desquamiert. Zahlreiche Hämorrhagien und perifokale Emphysenbildung in der Umgebung der Pneumonie.

Monika K., K. B. Nr. 263/591, *Pneumonie und Masern*, 2 Jahre. Unklar, ob schutzgeimpft. Pathologisch-anatomisch: ausgedehnte Bronchopneumonie beiderseits mit Pleuritis. Hämorrhagische Bronchitis. Histologisch: Alveolen enthalten basophiles Exsudat, zahlreiche, großkernige, monocytenähnliche Zellen und wenig Leukocyten. Herdförmig angeordnete Kokkenhaufen und Nekrosen. Im Parenchym und in der Bronchialwand massive Erythrodiapedesen. Bronchialepithel abgelöst.

Klaus P., K. B. Nr. 721/591, *Encephalopathie und abscedierende Pneumonie* im rechten Oberlappen. 13 Monate. Einmal Tussitropin 2 Tage vor stationärer Aufnahme erhalten. Keine Sektion.

Susanne L., K. B. Nr. 1030/591, mit *Encephalopathie*, 3 Jahre. Tussistropin: 3 Injektionen, letzte 14 Tage vor stationärer Aufnahme. Obduktion von Eltern verweigert.

Ergebnisse

Wir haben, zum besseren Verständnis der nun folgenden Ergebnisse, versucht, auf Abb. 1 gleiche Untersuchungsbefunde in Gruppen — als

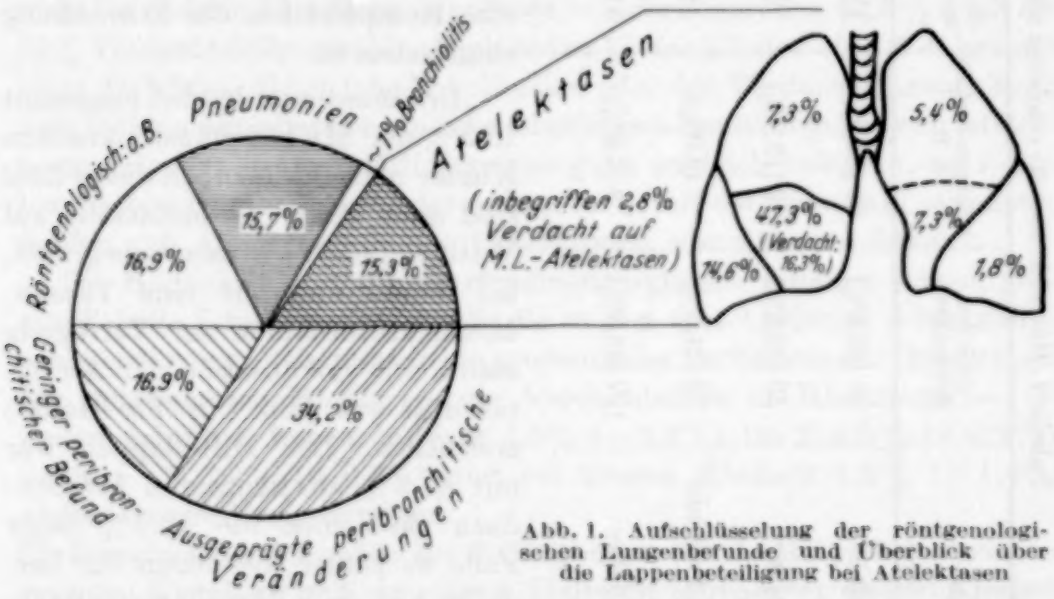


Abb. 1. Aufschlüsselung der röntgenologischen Lungenbefunde und Überblick über die Lappenbeteiligung bei Atelektasen

Sektoren eines Kreises — zusammenzufassen. Betrachtet man den auf der Abbildung wiedergegebenen Kreis, so wird evident, daß bei einem Sechstel der Kinder — genau bei 16,9% — ein normaler Röntgenbefund erhoben

Tabelle 1. *Übersicht über die erhobenen röntgenologischen Befunde in den verschiedenen Altersstufen*

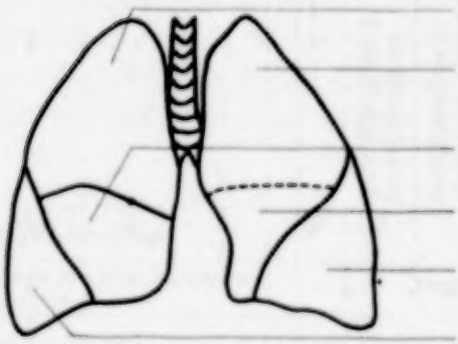
Alter	Zahl der Erkrankten	Röntgenologisch o. B.	Geringer peribronchitischer Befund	Ausgeprägte peribronchitische Veränderungen	Atelektasen	Bronchiolitis	Pneumonien
1. Halbjahr	81 (25,4%)	29 (35,8%)	15 (18,5%)	25 (30,9%)	5 (6,2%) (1) (1,2%)	2 (2,5%)	4 (4,9%)
2. Halbjahr	53 (16,6%)	10 (18,9%)	10 (18,9%)	21 (39,6%)	4 (7,5%) (1) (1,9%)		7 (13,2%)
3. + 4. Halbjahr	78 (24,5%)	7 (9,0%)	18 (23,0%)	31 (39,8%)	6 (7,7%) (2) (2,5%)	1 (1,3%)	13 (16,7%)
über 2 Jahre	107 (33,5%)	8 (7,4%)	11 (10,2%)	32 (30,0%)	25 (23,5%) (5) (4,6%)		26 (24,3%)

werden konnte. Ebenso groß ist der Anteil der Patienten mit einem geringen peribronchitischen Befund. Bei 34,2% der Kinder wurden ausgeprägte peribronchitische Veränderungen, bei weiteren 15,3% Atelektasen und bei etwa 1% Bronchiolitiden festgestellt sowie bei 15,7% Pneumonien. Auf die Verteilung der Atelektasen, die die rechte Hälfte der Abb. 1 wiedergibt, kommen wir noch zurück. Wenden wir uns zunächst der Korrelation zwischen Alter und Röntgenbefund zu (Tabelle 1). Die Zahlen spiegeln das Faktum wieder, daß stärkste röntgenologische Veränderungen — von der ausgeprägten Peribronchitis bis zur Pneumonie — mit zunehmendem Alter der Patienten häufiger werden. Oder anders ausgedrückt: jüngere Kinder werden oft allein wegen des Keuchhustens stationär behandelt, ältere vorwiegend erst dann, wenn eine Komplikation der Erkrankung eingetreten ist.

Atelektasen wurden bei insgesamt 15,3% der 319 keuchhustenkranken Kinder nachgewiesen; in dieser Zahl sind auch 2,8% Verdachtsfälle auf Mittellappenatelektasen inbegriffen, bei denen uns nur eine Thoraxübersichtsaufnahme zur Verfügung stand. Die Lokalisation der Atelektasen ist aus Abb. 1 (rechte Hälfte) ersichtlich. Der Mittellappen war mit 47,3% am häufigsten befallen; dazu sind noch die 16,3% jener Fälle zu zählen, bei denen der Verdacht auf eine Mittellappenatelektase bestand. Am zweithäufigsten war der rechte Unterlappen mit 14,6% beteiligt, es folgen die Lingula

und der rechte Oberlappen mit je 7,3%, der linke Oberlappen (ohne Lingula) mit 5,4% und der linke Unterlappen mit 1,8%.

Wir haben weiter danach zu fragen, ob etwa das Alter der Kinder Unterschiede in der Frequenz bedingte, in der einzelne Lappen betroffen waren. Darüber gibt die Abb. 2 Auskunft, in der wir auch diejenigen Fälle mit eintrugen, bei denen es zu einer Beteiligung von zwei Segmenten in



1. Halbjahr	2.	3+4.	über 2 Jahre
33,3%		12,5%	2,8%
	33,3%		2,8%
33,3% (16,7%)	33,3% (16,7%)	62,5% (25,0%)	48,6% (14,3%)
	16,7%		8,7%
			2,8%
16,7%			20,0%

Abb. 2. Lappenbefall der Atelektasen in den einzelnen Lebensaltern

verschiedenen Lappen kam. Die Abb. 2 läßt erkennen, daß der rechte Mittellappen in jeder Altersklasse unserer Patienten bevorzugt war. Dabei dominierte der Befund bei den Kleinkindern so sehr, daß, wie man sieht, im 2. Lebensjahr nur jeder achte Patient mit einer Atelektase diese nicht im rechten Mittellappen aufwies — sofern man den 62,5% noch die 25% Verdachtsfälle zuzählt. Auch boten $^2/_3$ der Kinder über 2 Jahre mit einer Atelektase die gleiche Lokalisation oder den Verdacht darauf. Nach dem rechten Mittellappen sind die Oberlappen am häufigsten von Atelektasen betroffen — unerklärlicherweise ganz ungleichmäßig —, im 1. Lebenshalbjahr praktisch nur der rechte, im 2. nur der linke. Am seltensten fanden sich Atelektasen in den Unterlappen, vor allem im linken.

Die Häufigkeit, mit der die einzelnen Segmente befallen waren, geht aus Tabelle 2 hervor. Setzen wir die in den verschiedenen Altersstufen nachgewiesenen *Atelektasen* in ein prozentuales Verhältnis zur Gesamtzahl der untersuchten Kinder — die Verdachtsfälle in Klammern —, so finden sich im 1. Lebenshalbjahr 1,5% (+0,3%), im 2. 1,3% (+0,3%), im 3. u. 4. 1,9% (+0,6%) und bei älteren Kindern 7,8% (+1,6%) atelektatische Veränderungen.

Bronchiolotiden wurden bei 2 Säuglingen (im 1. Halbjahr) sowie bei je einem Kleinkind im 3. bzw. im 4. Halbjahr beobachtet. Bei 50 Kindern (15,7%) konnten klinisch und röntgenologisch *pneumonische Infiltrationen*, zum Teil mit Pleurabeteiligung, nachgewiesen werden; davon befanden sich 4 Kinder (4,9%) im 1. Halbjahr, 7 (13,2%) im 2., 13 (16,7%)

im 3. u. 4. Halbjahr; 26 Kinder (24,3%) waren älter als 2 Jahre. Das ergibt im Verhältnis zur Gesamtzahl der untersuchten Kinder: im 1. Halbjahr 1,2%, im 2. 2,2%, im 3. u. 4. 4,1% und bei älteren Kindern 8,2%.

Tabelle 2. *Verteilung der segmentalen Atelektasen unter Berücksichtigung des Alters*

	1. Halbjahr	2. Halbjahr	3. u. 4. Halbjahr	Über 2 Jahre
Rechter Oberlappen:				
apikales Segment	1			
posteriores Segment	1			1
anteriores Segment			1	
Linker Oberlappen:				
apiko-posteriores Segment				1
anteriores Segment		2		
Mittellappen	2	1	5	13
und Lingula		1		
und postero-basales Unterlappen-Segment				4
Lingula				3
Rechter Unterlappen:				
apikales Segment	1			
postero-basales Segment				2
Beide Unterlappen:				
postero-basales Segment				1
Verdacht auf Mittellappenatelektase	1	1	2	5

Die *Lokalisation* dieser pneumonischen Infiltrationen in den einzelnen Lebensaltern ist in Tabelle 3 wiedergegeben. Am häufigsten fanden sich zum Teil konfluierende, bronchopneumonische Infiltrationen im rechten Unterfeld bzw. -lappen und im rechten Mittellappen. Sie waren seltener im linken Unterfeld bzw. -lappen, im rechten Oberfeld bzw. -lappen und im linken Oberlappen einschließlich Lingula.

Eine ausgesprochene *interstitielle Beteiligung*, die in tabula bestätigt wurde, trat nur bei einem Kind in Erscheinung. Eine *abszedierende Pneumonie* wurde einmal im 2. Halbjahr im Mittellappen und beiden Unterlappen, einmal im 3. und 4. Halbjahr im Oberlappen und bei einem älteren Kind im rechten Ober- und Unterfeld beobachtet. Ebenso selten fand sich auch eine sichere *pleurale Beteiligung*, die wir einmal im 2. Halbjahr, einmal im 3. u. 4. und dreimal bei älteren Kindern nachweisen konnten. Bei 2 Kindern sprach der klinische und röntgenologische Befund für *Bronchiektasen* in den basalen Lungenabschnitten, die eine gute Rückbildungstendenz zeigten.

Ergänzend zu den Auszügen der *Sektionsberichte* wäre noch zu erwähnen, daß es bei 5 der insgesamt 8 verstorbenen Kinder zu ausgedehnteren, zum größten Teil

konfluierenden, mit Nekrosen und Hämorrhagien einhergehenden Bronchopneumonien kam. Nur einmal war ein einziger Lappen, und zwar der rechte Oberlappen, befallen; in den übrigen Fällen ließen sich pneumonische Infiltrationen auch in anderen Lappen nachweisen: im rechten Oberlappen zweimal, im linken Oberlappen

Tabelle 3. *Die Lokalisation der Pneumonie unter Berücksichtigung des Alters (dünn gepunktete Zahlen 1. Lebenshalbjahr, dünn ausgezogene Zahlen 2. Halbjahr, dick gepunktete Zahlen 2. Lebensjahr, dick ausgezogene Zahlen Kinder über 2 Jahre, o abszedierende Pneumonie. Die Zahlen entsprechen der Anzahl der erkrankten Kinder)*

		Linker Oberlappen u. beide Unterlappen	Rechtes posteriores Oberlappen-Segment	Mittellappen	Mittellappen u. linker Oberlappen	Lingula	Lingula u. Pleuritis	Lingula u. Mittellappen	Rechter Unterlappen	Rechtes apicales Unterlappen-Segment	Rechtes postero-basales Unterlappen-Segment	Beide Unterfelder	Rechtes Unterfeld	Basale Pleuritis
Rechter Oberlappen	ⓞ	1		1 1	1				1			ⓞ		
Rechtes apicales Oberlappen-Segment		·	1											
Rechtes Oberfeld	1 1 1							1					ⓞ	
Mittellappen	2 4					2	1			1	2			
Lingula	1													
Rechter Unterlappen						1								
Rechtes apicales Unterlappen-Segment	2													
Rechtes antero-basales Unterlappen-Segment	1													
Beide Unterlappen	1													1
Rechtes Unterfeld	1 1													1 2
Linkes Unterfeld	3												1 1 2 3	
Dystelektatische paravertebrale Pneumonie	1 1													
Interstitielle Pneumonie	1													

einmal, im rechten Mittellappen dreimal, im rechten Unterlappen viermal und im linken zweimal. Bei 4 Kindern fand sich ein vesiculäres, vikariierendes und interstitielles Emphysem in den entzündungsfreien Lungenabschnitten.

Ein Kind verstarb an einer *Encephalopathie*, bei einem anderen lag außerdem noch eine abszedierende Pneumonie im rechten Oberlappen vor. Bei 4 Kindern fand sich eine diffuse katarrhalische, zum Teil hämorrhagische Tracheobronchitis, bei einem ein fibrinös eitriger Pleuraerguß. Multiple punktförmige, subpleurale Ekchymosen im Unterlappen konnten bei 3 Kindern beobachtet werden.

Enterale Intoxikationszeichen wiesen 5 Kinder in der Niere und 6 in der Leber auf. Eine Schwellung des Herzmuskels wurde bei 4 und eine Dilatation beider Ventrikel (bevorzugt rechts) ebenfalls bei 4 Kindern nachgewiesen.

Die *histologischen* Befunde waren unterschiedlich. Bei einem Kind waren die Alveolen mit einem basophilen und bei 2 Kindern mit einem eosinophilen Exsudat,

bei 2 Kindern mit Erythrocyten, monocytoiden Elementen, desquamierten Alveolarepithelien und massenhaft Bakterien ausgefüllt. Zu einer Epithelablösung in den Bronchien, zum Teil mit Blutungen, war es in 2 Fällen gekommen.

Besprechung der Befunde

Wenn wir unsere Untersuchungsergebnisse mit den in der Literatur niedergelegten Befunden anderer Autoren vergleichen wollen, so ist, zum besseren Verständnis, von den physiologischen Besonderheiten der Lunge im Säuglings- und im Kleinkindesalter sowie von den pathologisch-anatomischen Veränderungen der „Keuchhustenlunge" auszugehen.

Daß die *Lungen in der frühen Kindheit* ihre Reife noch nicht erreicht haben und „ihre Leistungs- und Widerstandsfähigkeit im Krankheitsfall noch nicht voll entwickelt ist", dürfte nach den Untersuchungen von ENGEL[18] erwiesen sein.

Für die Lungenentwicklung ist nicht das Lebensalter, sondern — genauer — die Körperentwicklung entscheidend[18]. Bekanntlich setzt sich das *Atemminutenvolumen* aus dem Atemvolumen und der Atemfrequenz pro Minute zusammen. Eine bessere Ausnutzung der Atemluft erfolgt bei tiefer und wenig frequenter Atmung. Nun ist in den ersten Lebensmonaten die Atmung stark beschleunigt und oberflächlich, erst im späteren Säuglingsalter und im 2. Lebensjahr wird sie langsam tiefer, bleibt aber immer noch beschleunigt[18]. Vom 3. Lebensjahr ab verbessert sich die Anpassungsmöglichkeit, indem die Atmung tiefer und weniger beschleunigt wird[18]. Überdies kann natürlich die Atmung des Säuglings auch durch andere Faktoren wie einen reichlich gefüllten Magen oder Colonmeteorismus beeinflußt werden — ganz abgesehen von dem Effekt einer Verkleinerung der Atemfläche durch krankhafte Lungenprozesse.

Aus zahlreichen Untersuchungen ist bekannt, daß die Bordetella pertussis eine enge Beziehung zum Lungengewebe hat. Die Erreger finden sich ausschließlich zwischen den Flimmerhaaren auf der Oberfläche des respiratorischen Epithels und dringen nicht in die Schleimhaut des Atmungstraktes ein[30, 46]. MARIE und Mitarbeiter[46] schreiben dem Keuchhustentoxin eine Fernwirkung auf das Lungengewebe zu, die zu einer Rundzelleninfiltration (Lymphocyten, Lymphoblasten, Mononucleäre) um die Bronchien und Blutgefäße führt. Im Tierexperiment wies MITSUYOSHI[49] die spezifische Affinität des Toxins der Bordetella pertussis zum Lungengewebe nach.

Nach der intrakutanen Toxininjektion beobachtete er eine Peribronchitis und Perivasculitis mit perifokaler Intraalveolitis. Besonders um die kleinen Bronchien und Gefäße zeigten sich Infiltrationen mit Rundzellen; die Gefäßwände, vor allem die der Arterien, waren ödematös geschwollen, die Lymphräume erweitert und die Lymphknoten vergrößert.

Zu ähnlichen Feststellungen kam auch HAYAKAWA[32, 33] in seinen Untersuchungen an Kaninchen.

Während er nach intratrachealer Verimpfung von Pneumokokken, Streptokokken oder Bordetella pertussis nur minimale Lungenveränderungen nachweisen konnte, zeigten sich bei mehrfach vorher erfolgten i. v.-Injektionen von Endotoxinen

oder von Bordetella pertussis gleiche pathologisch-anatomische Befunde wie bei der menschlichen Keuchhustenpneumonie. Anscheinend ist die Erregerart, die zur sekundären Infektion führt, für das pathologisch-anatomische Bild nicht maßgebend.

Damit wird die Ansicht von DEBRÉ und Mitarbeitern[16] bestätigt, daß im Verlauf einer Keuchhustenerkrankung nicht nur ein Katarrh der Luftwege, sondern eine Erkrankung der Lunge selbst vorliegt. Nun erhebt sich die Frage, ob es in jedem Falle zu Lungenveränderungen kommen muß. Die von POSPISCHILL[53] für die Keuchhustendiagnose als charakteristisch bezeichneten „*basalen Rasselgeräusche*" konnten wir, wie auch GÖTTCHE[24], WILDTGRUBE[72] u. a. nicht immer nachweisen. Hier hilft dann der Röntgenbefund erheblich weiter. Obwohl die Lunge, wie auch aus den geschilderten tierexperimentellen Untersuchungen hervorgeht, bei einer Keuchhustenerkrankung kaum unbeteiligt bleibt, wird es selbstverständlich nicht in jedem Falle und in jedem Krankheitsstadium zu gleichmäßig intensiv ausgeprägten röntgenologischen Veränderungen kommen. Wie GÖTTCHE[24], DI GRUTTOLA u. DE BELLIS[28], KLEINSCHMIDT[41], NAKAZIMA u. HARA[50] (zit. n. HAYAKAWA[33]), SCHÄFER[55] u. a. konnten wir im katarrhalischen Stadium kaum Lungenveränderungen nachweisen, wohl aber, und dann ausgeprägt, im konvulsiven Stadium. Wenn bei 17% der von uns untersuchten Kinder röntgenologische Lungenveränderungen fehlten, so weicht dieses Ergebnis nur wenig von den Befunden anderer Autoren ab[22, 75]. Während im 1. Lebenshalbjahr noch bei 35,8% der untersuchten Kinder normale Röntgenbefunde vorlagen, waren es bei Kindern im 2. Lebensjahr nur 9% und bei älteren Kindern 7,4%. Das dürfte auf die normalerweise im Säuglingsalter schwach ausgeprägte Lungenzeichnung[18], vor allem aber, wie schon angedeutet, auch auf die Tatsache zurückzuführen sein, daß ältere Kinder häufig erst bei auftretenden Komplikationen in die Klinik eingewiesen werden.

Um die Lungenveränderungen besser differenzieren zu können, haben wir die Befunde mit geringen (16,9%) von denen mit ausgeprägteren peribronchitischen Veränderungen (34,2%) abgetrennt. Diese Unterteilung erschwert einen Vergleich mit den Untersuchungsbefunden anderer Autoren, weshalb nur einige dieser Befunde kurz zitiert werden sollen.

GÖTTCHE[26] beobachtete radiologische Lungenveränderungen bei 40% der leichteren und bei 85% der schweren Keuchhustenfälle; über ähnliche Ergebnisse berichtet auch HÜHNERMANN[36]. ZORRILLA[75] fand bei 63% der von ihm untersuchten keuchhustenkranken Kinder charakteristische Lungenveränderungen, INVALDI u. PUIG[38] bei 52,5%. Letztere konnten außerdem in 21,6% pneumonische Infiltrationen nachweisen. CANTALINI[11] beobachtete sogar in 78% röntgenologisch erkennbare Lungenveränderungen, 10 von seinen 50 untersuchten Kindern hatten außerdem Bronchopneumonien und 3 eine Tuberkulose.

Bei unseren untersuchten Kindern konnten wir geringe peribronchitische Veränderungen am häufigsten im 2. Lebensjahr beobachten,

dagegen fanden sich ausgeprägtere peribronchitische, im Sinne einer sog. „Keuchhustenlunge", am häufigsten im 2., 3. und 4. Lebenshalbjahr.

Es erscheint uns notwendig, an dieser Stelle auf die röntgenologisch überhaupt sichtbaren Lungenveränderungen noch näher einzugehen.

Diese markieren sich zunächst in einer Akzentuierung des Hilus, insbesondere in einer symmetrischen Schwellung der tracheobronchialen Lymphknoten*, und in einer vom Hilus ausgehenden, zum Teil reiserbesenähnlichen und sich verdichtenden Strangzeichnung in die medialen Unterfeldpartien. Da gleichzeitig die lateralen Lungenanteile überbläht sind, hebt sich eine breitbasig auf dem Zwerchfell aufsitzende, mit seiner Spitze bis in die Höhe des Aortenbogens reichende kontrastreiche und von Göttche[24] als „basales Dreieck" benannte dreieckförmige Verschattung ab**. Zorrilla[75] spricht von einer schalenförmigen Umgreifung des Herzens. Dieses „basale Dreieck" erscheint sichtbarer, wenn der Röntgenfilm nicht aus nächster Nähe betrachtet wird. Es ist im Säuglings- und Kleinkindesalter schmaler — wie auch wir in zahlreichen Untersuchungen feststellen konnten — und reicht bis in die Lungenspitzen; es wird deshalb von Göttche[24] als „langes Dreieck" bezeichnet. Da in der Literatur meist das „basale Dreieck" mit dem sogenannten „Pertussisdreieck" gleichgesetzt wird, ähnliche Bilder aber auch bei Masernerkrankungen vorkommen, schlugen Hausmann u. Seyss[31] dafür die Bezeichnung „zentrobasaler Schatten" vor. Die Ausbildung des „basalen Dreiecks" soll in der 7.—8. Krankheitswoche am ausgeprägtesten sein[25]. Den Nachweis einer Schwellung der *regionären Lymphknoten* im Mediastinum konnte Romero[54] mittels Schichtaufnahmen erbringen. Bowolitch[8] stellte bei einem Drittel seiner untersuchten Kinder eine Trübung im rechten Unterlappen (zit. n. Hayakawa[33]) fest, Pincherle[51] fand eine solche auch im Oberlappen. Eine auch bei tiefster Inspiration kaum aufhellende *diffuse Lungentrübung* erwähnen Gottlieb u. Möller[23] und schreiben diesem Merkmal eine frühdiagnostische Bedeutung zu. Pincherle[51] fand dicke *Ringschatten*, die durch orthograd getroffene Bronchien verursachsindt und auf eine dicke Wand hindeuten. Subclaviculär gelegene Ringbildungen erwähnt neben ihm auch Techlazic[67].

In allerdings nicht systematisch durchgeführten katamnestischen Untersuchungen konnten wir feststellen, daß die Lungenveränderungen je nach Ausdehnung *wochen- bis monatelang* anhalten und stimmen darin mit den Befunden zahlreicher Autoren überein.

Nach Zorrilla[75] können die röntgenologischen Veränderungen etwa 2—3 Monate anhalten, nach Hausmann u. Seyss[31] Wochen und Monate, Boda u. Augustin[6] sprechen von einer Zeit bis zu 10 Monaten, Kesson u. Harling[40] bis zu 14 Monaten. Auch Göttche[25] sowie Schäfer[55] beobachteten sehr lang anhaltende Lungenveränderungen. Interessant ist die Mitteilung von Boda u. Augustin[6], daß sich nur bei einem Viertel der Kinder das Röntgenbild zur Zeit der Entlassung aus stationärer Behandlung (35—40 Tage) normalisiert hatte.

Daß es bei einer Keuchhustenerkrankung häufig zu *Atelektasen* kommt, geht aus zahlreichen Untersuchungen hervor***, auf die später noch eingegangen werden soll. So konnte Seyss[59] mittels Schichtuntersuchungen an keuchhustenkranken Kindern, bei denen die Thoraxübersichtsaufnahme ein sog. „basales Dreieck" aufwies, einen teilweisen oder voll-

* 2, 8, 28, 42, 50, 51, 52, 54, 58, 63 u. a.

** 14, 24, 25, 26, 28, 31, 33, 42, 55, 57, 65, 67, 68, 71, 75 u. a.

*** 4, 6, 20, 24, 31, 40, 42, 44, 57, 59, 60, 62, 71 u. a.

ständigen Mittellappenbronchusverschluß nachweisen. Während Augustin u. Binder[4] an einem nicht selektionierten Krankengut bei 7,2% segmentale Verschattungen, Sobolewa[62] bei 18—23% und Lees[44] sogar bei 43% feststellten, lagen die von uns nachgewiesenen Atelektasen mit 15,3% in der Mitte. Altersmäßig ließ sich auch hier eine Übereinstimmung mit Lees[44] und Sobolewa[62] insofern feststellen, als bei jüngeren Kindern Atelektasen seltener auftreten als bei älteren. Auch wir fanden wie Augustin u. Binder[4], Kohn und Mitarbeiter[42], Sobolewa[62], Lees[44], Seyss[59] u. a. den *Mittellappen besonders befallen*. Der Häufigkeit nach folgten in unserem Krankengut der rechte Unterlappen, der rechte Oberlappen und die Lingula, der linke Oberlappen (ohne Lingula) und der linke Unterlappen. Somit war bei unseren Befunden wie bei Augustin u. Binder[4] der rechte Unterlappen am zweithäufigsten befallen, während ihm Kesson u. Harling[40] die erste Stelle zuschreiben. Im Gegensatz zu Augustin u. Binder[4] konnten wir dagegen nur selten Atelektasen im linken Unterlappen nachweisen. Ebenso fanden wir, entgegen der Feststellung Sobolewas[62], den rechten Oberlappen öfters befallen als den linken.

Die altersmäßige Verteilung ergab, daß der Mittellappen in allen Lebensaltern, besonders aber im 2. Lebensjahr, die Oberlappen im Säuglingsalter, die Lingula im 2. Lebenshalbjahr und der rechte Unterlappen bei älteren Kindern am häufigsten erkrankt war. Mit diesen Befunden weichen wir nur wenig von den Untersuchungsergebnissen von Augustin u. Binder[4] ab.

Haben wir uns bisher mit dem *Röntgenbefund* der Keuchhustenlunge beschäftigt, so liegt doch die Frage nach dem anatomischen Substrat dieser Bilder nahe.

Göttche u. Erös[27], Hayakawa[33], Zorrilla[75] u. a. führen die Lungenveränderungen besonders auf eine *Endo- und Peribronchitis* und auf eine *produktive Entzündung des Interstitiums* zurück, während Nakazima u. Hara[50] vor allem die Hyperämie (zit. n. Hayakawa[33]) und Aragona[3] die entzündlichen Infiltrationen der Bronchialwand dafür verantwortlich machen. Schäfer[55] erwähnt neben den peribronchialen, perivasculären und interstitiellen Infiltrationen zusätzlich noch kleinere *interlobäre Ergüsse*. Viethen[69] nahm als pathologisches Substrat einen interlobären Erguß an (zit. n. Seyss[59]). Schließlich ist die Schwellung der regionären Lymphknoten von Bedeutung.

In systematisch durchgeführten *anatomisch-pathologischen und histologischen Untersuchungen* fand Feyrter[20] eine regelmäßige *Endo- und Peribronchitis* sowie eine *produktive Entzündung des Interstitiums*. Diese Lungenveränderungen bevorzugen besonders die hinteren basalen Partien der Ober- und Unterlappen, die Lingula und die vorderen basalen Anteile des Mittellappens. Auch Göttche u. Erös[27] beschreiben eine ausgeprägtere Entzündung des Lungengewebes in den basalen Partien. Häufig fand Feyrter[20] die gröberen Bronchialzweige entzündet und die dazugehörigen Bronchiolen (und Bronchuli respiratorii) verändert. Als charakteristisch und für das Wesen der Keuchhustenschädigung sprechend bezeichnet er die „frühzeitige und nachhaltige Verankerung der Entzündung in der Wand des Bronchial-

baumes und die peribronchioläre interstitielle Ausbreitung der Entzündung in die Wand der Alveolen hinein mit nachfolgender Exsudation in die Alveolarlumina (zunächst als peribronchioläre kleinknotige Pneumonie)". Ein fibrinöses Exsudat konnte er — wie Marie und Mitarbeiter[46] — nur selten feststellen.

Bekanntlich können *dystelektatische Prozesse* bei jedem bronchitischen Geschehen auftreten. Auch ist aus den Untersuchungen von Engel[18] bekannt, daß das Lungengewebe jüngerer Säuglinge eher als das älterer Kinder kollabiert. Erklärt wurde das mit der Schwäche des Stützgewebes.

Bevor näher auf das auslösende Moment gerade der Atelektasen und Dystelektasen eingegangen wird, muß erwähnt werden, daß röntgenologisch nicht immer eine sichere Trennung zwischen *interlobulärem Exsudat, Infiltration und Atelektase möglich ist.*

Engel[18] trennt die allgemeine oder *vollkommene „Atelektase"* von der *„Dystelektase"* ab, bei der eine ungenügende Lungenentfaltung vorliegt. Er unterscheidet außerdem den luftleer gewordenen Lungenbezirk oder „flachen Kollaps" von einem minder belüfteten Bezirk oder „konzentrischen Kollaps". Bekannt ist die Einteilung der Atelektasen in *Obturationsatelektasen*, bei denen ein Hindernis im Lumen vorliegt, in *Kompressionsatelektasen*, die durch Außendruck hervorgerufen werden und in *Kontraktionsatelektasen*.

Bei einer Keuchhustenerkrankung tritt die Obturationsatelektase in den Vordergrund. Zu dieser kann es einmal durch den zähflüssigen Schleim kommen, andererseits durch eine Wucherung der entzündeten Bronchialschleimhaut.

Enthalten die Bronchuli respiratorii fibrinöses Exsudat, kann, nach Untersuchungen Feyrters[20], eine Ausbildung von breiten Fibrinpfropfen erfolgen, die wandständig liegen und polypenartig in die Lungen vordringen. Hält dieser Zustand länger an, so entsteht häufig ein Verschluß der Bronchuli respiratorii und damit eine Bronchiolitis obliterans. Eine Kompressionsatelektase kann durch den Außendruck geschwollener Lymphknoten ausgelöst werden. Auch die Volumenzunahme der Bronchialwand mag sich komprimierend auf dazwischenliegende Alveolen auswirken und sie dadurch funktionsuntüchtig machen[20].

Weniger dürfte hingegen die dritte Form der Atelektasen, nämlich die Kontraktionselektase[66] beim Keuchhusten eine Rolle spielen, obwohl sie in der Literatur differentialdiagnostisch wegen ihres raschen Wechsels im Erscheinungsbild mit diskutiert wird. Gewiß ist bei einer Keuchhustenerkrankung der rasche Wechsel des klinischen und röntgenologischen Befundes recht ausgeprägt zu finden, was aber letzten Endes auf einen vorübergehenden Bronchialverschluß durch zähflüssigen Schleim zurückzuführen sein dürfte. Beim Abhusten löst sich dieser Schleim und die Atemwege werden wieder frei.

Wenn wir uns bislang bemühten, die Ursachen einer Atelektase aufzuzeigen, so wäre noch die auffällige Bevorzugung des Mittellappens, wie wir sie in allen untersuchten Altersgruppen fanden, zu erklären. Hier

geben einige, in der Literatur bereits früher niedergelegte Untersuchungsergebnisse einen Anhalt.

Die Anfälligkeit des Mittellappens ist durch anatomische und topographische Momente bedingt. Löffler[45] sagt hierzu: „Es sind dies besondere Länge, bei relativer Wandschwäche, ein Abgangswinkel seiner Bronchien von nahezu 90° vom Hauptstamm, horizontale Verlaufsrichtung derselben, die Art ihrer Verzweigung meist in zwei fast parallel verlaufende Äste. Dazu kommt eine Art Umschalung dieser Bronchen nahe ihrem Ursprung durch eine größere Zahl von Lymphdrüsen. Dadurch erscheinen die Mittellappenbronchen auch von außen her besonders exponiert und gerade nahe ihrem Ursprung gegenüber Wandschwellung, wie auch bei Bildung zähen Sekretes, besonders anfällig. Oft ist nicht der ganze Lappen betroffen, sondern nur eines der Segmente (Zdansky)". Wie Zdansky[73] bemerkt, soll der Mittellappen das Punctum minoris resistentiae in der Lunge darstellen (zit. n. Hirsch[34]). Zsebök[76] bezeichnet den Mittellappen als Prädilektionsstelle für Kompressionsatelektasen. Oftmals ist, besonders ohne Kenntnis des klinischen Befundes, eine einwandfreie Beurteilung, ob im Mittellappen eine Atelektase, Pneumonie oder beides vorhanden ist, nicht möglich. Man spricht deshalb häufig von einem sogenannten „*Mittellappensyndrom*" — eben als ätiologisch vieldeutig. Radiologisch finden wir im Bereich des Mittellappens eine segmental begrenzte Verschattung, eine Unschärfe der Herzkontur und eine Überblähung der anliegenden Lungenbezirke. Den Ausschlag bei der Differenzierung, ob es sich um eine Atelektase oder bronchopneumonische Infiltrationen oder beides handelt, muß die Klinik geben. Lufthaltige Bronchien im Verschattungsbezirk werden immer für eine pneumonische Infiltration sprechen. Das „*Lingulasyndrom*" entspricht weitgehend dem rechtsseitigen „Mittellappensyndrom". Kartagener[39] sieht im Kindesalter die Disposition zur Atelektase mit Bevorzugung der beiden Unterlappen, des rechten Mittellappens und der Lingula dadurch gegeben, „daß in diesem Alter die Kohnschen Poren, die sonst einen kollateralen Luftkreislauf ermöglichen, noch nicht entwickelt sind."

Eine Atelektase kann in verschiedener Weise ablaufen. Ein *kurz anhaltender* Verschluß, je nach Ausdehnung des Bezirkes, wird sich in einer Beschleunigung der Atemfrequenz, in einer Klopfschallverkürzung, abgeschwächtem Atemgeräusch und röntgenologisch in einer Verschattung der von der Atelektase betroffenen Lungensegmente zeigen. Der letztgenannte Nachweis gelingt allerdings nur, wenn gerade zu diesem Zeitpunkt eine radiologische Untersuchung erfolgte. Sind die atelektatischen Bezirke unter Handtellergröße, so werden sie oftmals der Auskultation und Perkussion entgehen, besonders dann, wenn diese Partien nicht an der Lungenoberfläche liegen oder von lufthaltigem Gewebe überlagert sind[1].

Weit weniger harmlos können *intermittierende oder länger anhaltende* Atelektasen ablaufen. Es kann früher oder später zu aufsteigenden Infektionen kommen, andererseits auch zu Schrumpfungen, die kompensatorisch zu einer Überblähung der anliegenden Segmente führen können. Nach Engel[18] kann sich in einem anhaltenden Kollaps das Gewebe fibrinös umbilden.

An dieser Stelle sei besonders auf die Wichtigkeit der röntgenologischen Kontrolle bis zur vollständigen Rückbildung der Lungenveränderungen

hingewiesen, da nicht lüftende Atelektasen, wie auch Boda u. Augustin[6] feststellten, zu rezidivierenden Pneumonien, und wie Schäfer[55] besonders hervorhebt, zur Bildung von Bronchiektasen führen können. In solchen Fällen wird oftmals eine bronchographische oder bronchoskopische Klärung notwendig sein.

Ursächlich für die *Bronchiektasenbildung* dürfte die entzündliche, infiltrierte und nachgiebiger gewordene Bronchialwand, die reichlich zähschleimiges Sekret enthält, sein. Andererseits wird aber auch durch die Hustenanfälle ein erhöhter Druck auf die Bronchien ausgeübt. Daß Bronchiektasen nach Keuchhustenerkrankungen auftreten können, ist so geläufig, daß in der Anamnese bei Patienten mit Bronchiektasen stets nach einer eventuell durchgemachten Keuchhustenerkrankung gefragt wird.

Czerny[13] war der Meinung, daß Bronchiektasen stets angeboren sind und verwarf die Ansicht, daß der Keuchhusten die Entstehung von Bronchiektasen bedinge. Man muß aber doch sagen, daß heutzutage Bronchiektasen — in den einzelnen Epidemien recht verschieden häufig[20, 53, 65] — eine gute Rückbildungstendenz[19, 31, 65] haben. Das galt auch für unsere zwei Fälle. Dies dürfte zum Teil auch darauf zurückzuführen sein, daß die zusammengefallenen, spaltenförmigen Alveolen über Jahre hinaus die Fähigkeit behalten, sich wieder auszudehnen[1]. Diese Eigenschaft ändert sich bei entzündlichen Prozessen, wobei es zur Abstoßung von Epithelien und zur Verklebung und schließlich zur Verödung der Alveolen kommt[1]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Feyrter[20], indem er Veränderungen des Alveolarepithels, hauptsächlich bei längerer, weniger dagegen bei kürzerer Dauer der Keuchhustenschädigung feststellen konnte.

An weiteren pulmonalen Komplikationen wären besonders die *Bronchiolitis*, die *eitrige Bronchitis*[17, 20], die *infizierte Atelektase* und die *Bronchopneumonie* zu nennen. Bei diesen Komplikationen treten die am Anfang genannten Röntgenbefunde wesentlich ausgeprägter hervor. Auch darin stimmen wir mit Czerny[13], Duken[17], Frick[21], Hühnermann[36], Marie und Mitarbeiter[46] u. a. überein, daß die Sekundärinfektion bei der Keuchhustenerkrankung zur pulmonalen Komplikation führt. Nach Mitteilungen Feyrters[20] entwickelt sich aus der *Bronchiolitis* und *Peribronchiolitis* interstitiell die Pneumonie, die sich zunächst als *kleinknotige peribronchioläre Herdpneumonie* äußert. Diese lokalbegrenzten Herdpneumonien können indurieren oder sich im Alveolengerüst bis an die Acinus- bzw. Läppchengrenze ausbreiten und zur chronischen interstitiellen acinösen bzw. lobulären Pneumonie führen.

Haben wir bisher den Entstehungsmechanismus pulmonaler Komplikationen erörtert, so müssen wir nun zu eigenen Befunden zurückkehren. Nur bei 3 Kindern konnten wir eindeutige *Bronchiolitiden* und bei einem Kind ausgeprägtere, in tabula bestätigte, *interstitielle Veränderungen* nachweisen. *Pneumonische Komplikationen* hingegen wurden bei 50 Kindern (etwa 16%), die in der Mehrzahl älter als 2 Jahre waren, beobachtet.

Am häufigsten fanden sich bronchopneumonische Infiltrationen im rechten Unterfeld bzw. -lappen und im rechten Mittellappen. Der Häufigkeit nach folgten: linkes Unterfeld bzw. -lappen, rechtes Oberfeld bzw. -lappen und linker Oberlappen, einschließlich Lingula. Da oftmals eine sichere Lokalisation der bronchopneumonischen Infiltrationen nicht möglich war, wurden teilweise die Begriffe Ober-, Mittel- und Unterfelder gebraucht. Verständlicherweise wird in der Bezeichnung rechtes Unterfeld zum Teil auch der rechte Mittellappen inbegriffen sein. Damit stimmen wir annähernd der Meinung von Brock[10], der den rechten Unterlappen als „Prädilektionsstelle für bakterielle Infektionen" bezeichnet (zit. n. [76]) und der Ansicht Kleinschmidts [41] zu, der bei älteren Kindern fast ausschließlich Unterlappenpneumonien, zum Teil mit pleuralen Veränderungen, fand.

Bei mehreren an einer Pneumonie erkrankten Kindern konnten wir konfluierende, zum Teil lappenfüllende Bronchopneumonien beobachten, in tabula wurden dabei Nekrosen und Hämorrhagien gefunden. Damit wird die Ansicht von Göttche[25] bestätigt, daß die lobulären Pneumonien die schwersten klinischen Symptome und die schlechteste Prognose bieten. Nach Ansicht Feyrters[20] sind vereiternde und gangräniszierende Pneumonien bei einer Keuchhustenerkrankung ungewöhnlich; auch wir konnten in unserem Krankengut nur dreimal eine abszedierende Pneumonie beobachten. Wie weit im Rahmen der Staphylokokkosen mit einer Zunahme solcher abszedierenden Pneumonien auch beim Keuchhusten gerechnet werden muß, bleibt dahingestellt. Immerhin weist Steffen[64] darauf hin, daß es häufiger zu Lungenabscessen kommt, als man bislang annahm.

Differierende Ansichten herrschen über das Vorkommen einer ausgedehnteren Pleuritis.

So konnte Göttche[24] unter 100 Fällen nur einmal ein größeres fibrinöses Exsudat finden, dagegen beobachtete er röntgenologisch oft eine pleurale Beteiligung geringerer, im Gesamtbefund nicht dominierender Intensität. Pincherle[51] fand hingegen oft eine mediastinale Pleuritis und Mikulowski[48] sah kurz anhaltende seröse Pleuritiden, die er als sogenannte „Eintagsexsudate" bezeichnete. Pospischill[53] berichtet von kleinsten Pleuraergüssen und Zorilla[75] von pleuralen Komplikationen, die er bei 32% der von ihm untersuchten Kinder feststellte. Viethen[69] spricht von interlobären Ergüssen (zit. n. 59). Erwähnenswert sind auch die Untersuchungen Feyrters[20], der häufig eine nicht entzündete Pleura beobachtete, obwohl das erkrankte Lungengewebe oftmals bis an diese heranreichte.

Auch wir konnten nur bei einigen unserer untersuchten Kinder begleitende Pleuritiden, denen ein dominierender Charakter fehlte, nachweisen. Die von Feyrter[20] oftmals beobachteten Pleurablutungen haben wir bei zwei der verstorbenen Kinder festgestellt.

In diesem Zusammenhang sei noch auf die von Gottlieb u. Möller[23] beschriebenen *Zwerchfellveränderungen* eingegangen. Sie berichten von einem tiefstehenden

Zwerchfell, dessen Kuppen einen äußerst steilen, dachförmigen Verlauf zeigen. Dabei sind die Lungen diffus getrübt und auch bei allertiefster Inspiration bleibt eine Aufhellung aus. Diesen Zeichen soll nach ihrer Ansicht eine frühdiagnostische Bedeutung zukommen. Duken[17] hält dagegen diese Zwerchfellveränderungen nicht pathognomonisch für eine Keuchhustenerkrankung.

Wenn wir selbst dieses Symptom nicht nachweisen konnten, so mag das immerhin zum Teil darin begründet sein, daß sich unsere Patienten fast ausschließlich im konvulsiven Stadium befanden.

Da auch mitunter bei nicht an Keuchhusten erkrankten Kindern die der „Keuchhustenlunge" zugeschriebenen röntgenologischen Veränderungen nachzuweisen sind, möchten wir noch kurz einige differentialdiagnostische Erwägungen anschließen. So, wie *pertussiforme Anfälle* nicht nur durch die Pertussis, sondern auch durch die Parapertussis oder andere Erkrankungen wie *Paratracheal-* und *Bronchialdrüsenschwellung* verschiedener Ursache, *spastische Bronchitiden*, *Grippe*, *Mucoviscidosis* u. a. ausgelöst werden können, finden wir die beschriebenen *röntgenologischen Veränderungen* zum Teil auch bei anderen Erkrankungen. Hier seien nur einige benannt: *Bronchitiden*, einige Formen der *Säuglingspneumonie*, wie die paravertebrale-dystelektatische Pneumonie[25], *Bronchopneumonie*[3], *Hilusdrüsentuberkulose*, besonders die „Einmauerungsform" von Redecker[14, 25], *Masernerkrankungen*[21, 25, 31], *Grippe-Hilitis und -Pneumonie*, *Lungenfibrose*[25], *Bronchiektasen*[14, 25] u. a.. Göttche[25] weist mit Recht darauf hin, daß das „basale Dreieck" eine „typische Erscheinungsform der reinen Pertussis" ist, aber ähnliche Lungenveränderungen auch bei den erwähnten anderen Erkrankungen in Erscheinung treten können.

Einer Erwähnung bedarf auch das von Botsztejn[7] 1941 erstmalig beschriebene und von Biró[5] erweiterte Krankheitsbild der *interstitiellen pertussoiden eosinophilen Pneumonie*. Hierbei soll sich neben anderen charakteristischen Merkmalen die von Botsztejn[7] als hilifugal bezeichnete Pneumonie finden, die auf Grund des Röntgenbefundes als interstitiell aufgefaßt werden kann. Es muß u. E. noch die Frage offen gelassen werden, ob die vorhandenen Merkmale nicht auch bei einer bakteriologisch bestätigten Pertussiserkrankung oder bei einer Parapertussis auftreten können.

Zum Schluß darf noch ein Hinweis auf unsere medikamentöse Therapie gegeben werden. Hier haben die Antibiotica den führenden Platz eingenommen, vermögen sie doch Komplikationen — insbesondere pulmonale — günstig zu beeinflussen. Bewährt hat sich in unserer Klinik das *Chloramphenicol* (Chloronitrin „Jenapharm"), und sehr nützlich die zusätzliche Verabfolgung von *Glucocorticoiden* erwiesen. Bei bronchopulmonalen Komplikationen beobachteten wir oftmals eine günstige und

schnelle Wirkung bei der Vernebelung von *Nebacetin** und *Pyosolva*** mittels eines Aerosolapparates. Die Wirkung beruht einmal auf der lokalantibiotischen des Nebacetins (Neomycin + Bacitracin) und auf der fermentativen des Pyosolva (Lösung von Pankreasfermenten).

Zusammenfassung

Unsere Untersuchungen haben ergeben, daß die Lunge bei einer Keuchhustenerkankung nicht unbeteiligt bleibt, wiewohl nicht in jedem Falle röntgenologisch sichtbare Lungenveränderungen auftreten. Während in unserem Krankengut von insgesamt 319 Kindern Säuglinge im 1. Lebenshalbjahr noch zu 35,8% normale Röntgenbefunde boten, waren es bei Kindern im 2. Lebensjahr nur noch 9%. *Geringe peribronchitische Veränderungen* fanden sich bei etwa 17% der untersuchten Kinder, *ausgeprägtere*, im Sinne einer sog. „Keuchhustenlunge" bei etwa 34%. Zu *Atelektasen* (15,3%) und Pneumonien (15,7%) kam es häufiger bei älteren Kindern. Daraus darf nicht der Schluß gezogen werden, daß besonders ältere Kinder zu pulmonalen Komplikationen prädisponiert sind, die Ursache dürfte vielmehr darin liegen, daß diese Kinder meist erst bei Komplikationen in die Klinik eingewiesen werden. Bei *Atelektasen* fanden wir eine Bevorzugung des rechten Mittellappens, besonders bei Kindern im 2. Lebensjahr. Weit weniger waren der rechte Unterlappen, der rechte Oberlappen, die Lingula, der linke Oberlappen und am wenigsten der linke Unterlappen betroffen. *Pneumonische Infiltrationen* (15,7%) ließen sich am häufigsten im rechten Unterfeld bzw. -lappen und im rechten Mittellappen nachweisen. Der Häufigkeit nach folgten: linkes Unterfeld bzw. -lappen, rechtes Oberfeld bzw. -lappen und linker Oberlappen, einschließlich Lingula. Einmal fand sich eine, in tabula bestätigte, ausgeprägte interstitielle Veränderung.

Die Bronchopneumonien zeigten zum Teil einen konfluierenden Charakter. Bei 3 Kindern kam es zu einer abszedierenden Pneumonie, und nur in wenigen Fällen ließ sich eine sichere *Pleurabeteiligung* einwandfrei nachweisen. Bei 2 Kindern konnten *Bronchiektasen* in den Unterlappen klinisch und röntgenologisch festgestellt werden, die eine gute Rückbildungstendenz zeigten. Abschließend wurde auf die pathologisch-anatomischen Befunde eingegangen und die medikamentöse Behandlung gestreift.

---

* Byk-Gulden, Lomberg, Chemische Fabrik G.m.b.H., Konstanz.

** Kali-Chemie A.G., Hannover.

Beiden Firmen gebührt unser Dank für die großzügige Überlassung von Versuchsmengen ihrer Präparate.

Literatur

[1] Alexander, H.: Atelektasen der Lunge. Stuttgart: Thieme 1951.
[2] Angelis, F. de: Rinasc. med. **10**, 209 (1933); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **28**, 218 (1934).
[3] Aragona, P.: Pathologica **31**, 4 (1939); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **36**, 337 (1939).
[4] Augustin, V., u. L. Binder: Mschr. Kinderheilk. **103**, 409 (1955).
[5] Biró, Z.: Helv. paediat. Acta **15**, 135 (1960).
[6] Boda, D., u. V. Augustin: Orv. Hetil. **1954**, 1179; ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **53**, 181 (1955).
[7] Botsztejn, A.: Ann. paediat. (Basel) **157**, 28 (1941); zit. bei Z. Biró.
[8] Bowolitch, H. J.: J. Amer. med. Ass. **82**, 1422 (1924); zit. bei T. Hayakawa.
[9] — and L. W. Smith: Amer. J. Dis. Child. **28**, 386 (1924); zit. bei T. Hayakawa.
[10] Brock, J.: zit. bei Z. Zseböck.
[11] Cantalini, C.: Aggiorn. pediat. **5**, 773 (1954); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **53**, 180 (1955).
[12] Christeller: zit. n. O. Göttche.
[13] Czerny, A.: Sammlung klin. Vorlesungen über Kinderheilkunde. Leipzig: Thieme 1942.
[14] Debré, R., M. Lamy, M. Mignon et J. J. Welti: Presse méd. **1938/I**, 1011; ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **35**, 300 (1939).
[15] Dluhoš, M.: Paediat. Listy **9**, 268 (1954); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **53**, 318 (1955).
[16] Duken, J.: Die Besonderheiten der röntgenologischen Thoraxdiagnostik. Jena: Fischer 1924.
[17] — Z. Kinderheilk. **50**, 26 (1931).
[18] Engel, St.: Die Lunge des Kindes. Stuttgart: Thieme 1950.
[19] Feer, E.: Diagnostik der Kinderkrankheiten. Wien: Springer 1951.
[20] Feyrter, F.: Frankfurt. Z. Path. **35**, 213 (1927).
[21] Frick, P.: Kinderärztl. Prax. **5**, 408 (1934).
[22] Gajzago, D., u. O. Göttche: Mschr. Kinderheilk. **65**, 141 (1936).
[23] Gottlieb, K., u. B. Möller: Jb. Kinderheilk. **100**, 222 (1922).
[24] Göttche, O.: Mschr. Kinderheilk. **44**, 457 (1929).
[25] — In St. Engel u. L. Schall: Handbuch der Röntgendiagnostik u. -therapie im Kindesalter. Leipzig: Thieme 1933.
[26] — Kinderärztl. Prax. **12**, 174 (1941).
[27] — u. G. Erös: Mschr. Kinderheilk. **47**, 242 (1930).
[28] Gruttola, G. di, e U. de Bellis: Paediatria (Napoli) **63**, 73 (1955); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **55**, 53 (1956).
[29] Holý, J., u. Z. Hloušková: Csl. Paediat. **12**, 1080 (1957); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **65**, 212 (1958).
[30] Hamperl, H.: Lehrbuch der allg. Pathologie u. der pathol. Anatomie. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1950.
[31] Hausmann, E., u. R. Seyss: Kinderärztl. Prax. **21**, 15 (1953).
[32] Hayakawa, T.: J. oriental med. **5**, 52 (1926); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **20**, 543 (1927).
[33] — Z. Kinderheilk. **47**, 532 (1929).
[34] Hirsch, W.: Lungenkrankheiten im Röntgenbild, Bd. 2. Leipzig: Thieme 1958.
[35] Hrabovszky, Z. v.: Strahlentherapie **4**, 26 (1928); ref. in Mschr. Kinderheilk. **39**, 514 (1928).
[36] Hühnermann, C.: Mschr. Kinderheilk. **57**, 36 (1933).

[37] Inaba, J.: Z. Kinderheilk. **55**, 677 (1933).
[38] Invaldi, A., u. R. Puig: Rev. méd. Rosario **29**, 326 (1939); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **37**, 8 (1940).
[39] Kartagener, M.: In G. v. Bergmann, N. Frey u. H. Schwiegk: Handb. der inneren Medizin, Bd. 4, Teil 2. Erkrankungen der Atemwege. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.
[40] Lesson, C. W., and M. Harling: Arch. Dis. Child. **28**, 409 (1953); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **48**, 157 (1954).
[41] Kleinschmidt, H.: in E. Feer u. H. Kleinschmidt: Lehrbuch der Kinderheilkunde. Jena: Fischer 1948.
[42] Kohn, J. L., J. Schwarz, J. Greenbaum and M. J. Daly: Amer. J. Dis. Child. **67**, 463 (1944).
[43] Kromayer, E.: Virchows Arch. path. Anat. **117**, 452 (1889); zit. bei F. Feyrter.
[44] Lees, A. W.: Brit. med. J. **18**, 1138 (1950).
[45] Löffler, W.: in G. v. Bergmann, W. Frey u. H. Schwiegk: Handbuch der inneren Medizin. Erkrankungen der Atmungsorgane, Bd. 4. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.
[46] Marie, J., G. Sée, S. Hebert et E. Eliacher: Sem. Hôp. (Paris) **1952**, 335; ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **43**, 46 (1952).
[47] — — et E. Eliacher: Sem. Hôp. (Paris) **1952**, 326; ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **44**, 333 (1953).
[48] Mikolowski, V.: Rev. franç. Pédiat. **5**, 614 (1929); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **24**, 358 (1930).
[49] Mitsuyoshi, A.: Gunma J. med. Sci. **2**, 213 (1953); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **50**, 187 (1954).
[50] Nakazima, u. Hara: zit. bei T. Hayakawa.
[51] Pincherle, P.: Fortschr. Röntgenstr. **33**, 211 (1925).
[52] — Pediat. riv. **34**, 316 (1926); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **19**, 645 (1926).
[53] Pospischill, D.: Über Klinik u. Epidemiologie der Pertussis. Berlin: Karger 1921.
[54] Romero, E.: Rev. clin. esp. **62**, 167 (1956); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **60**, 70 (1957).
[55] Schäfer, H., M. A. Lassrich u. R. Prévôt: Pädiatrischer Röntgenatlas. Stuttgart: Thieme 1955.
[56] Schinz, H. R., W. E. Baensch, E. Friedl u. E. Uehlinger: Lehrbuch der Röntgendiagnostik, Bd. 3. Stuttgart: Thieme 1952.
[57] Schmid, I. F.: in Schmid-Weber: Röntgendiagnostik im Kindesalter. München: Bergmann 1958.
[58] Schrutz, V.: Jb. Kinderheilk. **123**, 200 (1929).
[59] Seyss, R.: Mschr. Kinderheilk. **102**, 243 (1954).
[60] Silbermann, O.: Arch. Kinderheilk. **18**, 24 (1895).
[61] Smith, L. W.: Arch. Path. Lab. Med. **4**, 732 (1927); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **21**, 735 (1928).
[62] Sobolewa, W. D.: Pediatrija **4**, 44 (1954); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **59**, 232 (1957).
[63] Suzuki, T., and S. Kawashima: Orient. J. Dis. Infants **3**, 9 (1928); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **21**, 736 (1928).
[64] Steffen, W. C. A.: Arch. Pediat. **43**, 50 (1926); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **19**, 645 (1926).
[65] Ströder, J.: in H. Opitz u. B. de Rudder: Pädiatrie. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
[66] Sturm, A.: Grundbegriffe der inneren Medizin. Jena: Fischer 1949.

[67] Tecilazic, F.: Pediat. Riv. **42**, 921 (1934); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **29**, 673 (1934).
[68] Teschendorf, W.: Lehrbuch der röntgenologischen Differentialdiagnostik, Bd. 1. Stuttgart: Thieme 1952.
[69] Viethen, A.: Klin. Wschr. **1933**, 2072; zit. bei R. Seyss.
[70] — in St. Engel u. L. Schall: Handbuch der Röntgendiagnostik u. -therapie im Kindesalter. Leipzig: Thieme 1933.
[71] Werner, E.: Kinderärztl. Prax. **19**, 29 (1951).
[72] Wildtgrube, F.: Z. Kinderheilk. **50**, 152 (1931).
[73] Zdansky: zit. bei W. Löffler u. W. Hirsch.
[74] Zischinsky, H.: Wien. klin. Wschr. **1938** 584.
[75] Zokrilla, M.: Rev. Child. Pediat. **1**, 399 (1930); ref. in Zbl. ges. Kinderheilk. **25**, 732 (1931).
[76] Zseböck, Z.: Röntgenanatomie der Neugeborenen- u. Säuglingslunge. Stuttgart: Thieme 1958.

Dr. F. Klimt, Berlin-Buch, Wiltbergstraße 50,
1. Kinderklinik im Städtischen Krankenhaus Berlin-Buch

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 653—667 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Köln (Direktor: Prof. Dr. C. Bennholdt-Thomsen)

Funktionsphonokardiographische Analyse akzidenteller systolischer Herzgeräusche im Kindesalter

Von

Klaus Wechselberg

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 24. April 1961)

Die klinische Phonokardiographie hat als ergänzende Untersuchungsmethode in Klinik und Praxis einen festen Platz erobert und die routinemäßige Herzdiagnostik wesentlich bereichert. Im Rahmen der Pädiatrie gilt dies vor allem für die Identifizierung *akzidenteller systolischer Herzgeräusche*[1], nachdem Harris und Mitarbeiter, Luisada und Mitarbeiter, Otto, Mannheimer, Wells, Wolf u. a. ihre phonokardiographischen Merkmale im Hinblick auf Form des Herzschallbildes, Intensität, Frequenzeigenschaften, Dauer und Auskultationsmaximum analysiert und dargestellt haben. Die erarbeiteten phonokardiographischen Kriterien akzidenteller systolischer Geräusche bieten in ihrer Gesamtheit dem erfahrenen Beurteiler kennzeichnende Hinweise, die ein *physiologisches*, noch im kindlichen Normbereich liegendes Systolikum sehr wahrscheinlich machen, aber noch keine sichere differentialdiagnostische Trennung von ähnlichen Schallerscheinungen organischer Genese ermöglichen. Selbstverständlich sind normale Befunde bei den üblichen anamnestischen Erhebungen, klinischen Allgemeinuntersuchungen und kardiologisch-diagnostischen Maßnahmen einschließlich Röntgenuntersuchung, EKG, Blutdruckmessung usw. Vorbedingung für die Annahme eines akzidentellen Geräusches.

Bei der Häufigkeit akzidenteller systolischer Herzgeräusche im Kindesalter ist es durchaus sinnvoll, an der schon lange gebräuchlichen Bezeichnung „*akzidentell*" festzuhalten und diesen Terminus für jene *physiologischen* systolischen Schallerscheinungen zu reservieren, die eine *gemeinsame Entstehungsursache* in der physiologischen Kreislaufsituation des Kindes und Jugendlichen haben. Nach der heute am meisten anerkannten Theorie entstehen akzidentelle systolische Geräusche in der Blutströmung durch Wirbelbildung an der Unstetigkeit oder Stufenbildung zwischen den relativ engen Kammerausflußbahnen und den relativ weiten großen Gefäßen bei hoher, einen gewissen Grenzbereich überschreitender Strömungsgeschwindigkeit

[1] In der Literatur gebräuchliche Synonyma sind: „Innocent murmur" (Amer. Heart. Ass., s. bei Luisada und Mitarbeiter), „physiologische", „nicht organische", „nicht pathologische" Geräusche.

des Blutes im Sinne des Rohrabstromgeräusches von BONDI (BONDI, MANNHEIMER, SPITZBARTH). Es ist der Verdienst von SPITZBARTH, auf Grund eingehender kreislaufanalytischer Untersuchungen an 112 kreislaufgesunden Personen die mit akzidentellen systolischen Geräuschen verbundene physiologische Kreislaufeinstellung nachgewiesen zu haben, nämlich: eine weit geöffnete Gefäßperipherie mit niedrigem peripherem Gesamtwiderstand, großer Blutdruckamplitude und großem Schlagvolumen; demgegenüber bei Personen *ohne* akzidentelle Geräusche: gedrosselte Gefäßperipherie mit hohem peripherem Gesamtwiderstand, kleiner Blutdruckamplitude und kleinem Schlagvolumen. Die unterschiedliche Kreislaufeinstellung beeinflußt die Strömungsgeschwindigkeit, von deren kritischen Grenzwerten Fehlen oder Auftreten und Intensität akzidenteller Herzgeräusche abhängig sind. In diesem Zusammenhang sind die Untersuchungen von LEWIS und Mitarbeiter über die mittels der intrakardialen Phonokardiographie registrierten systolischen Geräusche von besonderem Interesse. In jedem Falle der untersuchten Patienten, bei denen die präkordiale Herzschallableitung keine Geräuschphänomene aufwies, fand sich *endokardial* in der Pulmonalis stets ein durch den Blutstrom hervorgerufenes systolisches Geräusch.

Die nach BONDI und SPITZBARTH auf Grund besonderer Widerstandsverhältnisse der Lungengefäße angenommene größere Blutströmungsgeschwindigkeit aus dem rechten Ventrikel in die Lungenarterie im Vergleich zur linken Ausflußbahn oder die im Kindesalter physiologischerweise rechts größere Unstetigkeit oder Stufe beim Übergang der Kammerausflußbahnen in die großen Gefäße bieten weitere Erklärungen für die Entstehung des akzidentellen systolischen Geräusches *im Kindesalter*. Neben diesen Grundlagen der Entstehungstheorie geben die Ergebnisse phonokardiographischer Untersuchungen über die *Häufigkeit* akzidenteller Systolika die Berechtigung von *„physiologischen"* Geräuschen zu sprechen. Bei geeigneter Technik mit kalibrierter Phonokardiographie konnte MANNHEIMER im Kindesalter bei annähernd 100% kreislaufgesunder Probanden akzidentelle Geräusche verschiedener Intensität nachweisen. MCKEE gelang es bei 90% herzgesunder Kinder ein feines niederfrequentes systolisches Geräusch im Herzschallbild aufzuzeichnen. Die klinisch und phonokardiographisch oftmals schwierig zu deutenden *„funktionellen"* systolischen Geräusche *verschiedener Genese* (z. B. intrakardiale Geräusche bei relativer Pulmonal- oder Aortenklappenstenose, relative Mitralklappeninsuffizienz, bei aberrierenden Sehnenfäden der Atrioventrikularklappen oder extrakardiale Geräuschphänomene bei Kompression der großen Gefäße von außen und systolisch-diastolische Geräusche des Halsvenensystems im Sinne des „Nonnensausens", u. a.) sollten von den *„physiologischen akzidentellen" Systolika einheitlicher Ätiologie* begrifflich getrennt werden.

Die *differentialdiagnostische Abgrenzung* physiologischer Geräusche von organisch bedingten Schallphänomenen bei erworbenen Klappenfehlern, insbesondere Mitralklappeninsuffizienzen oder angeborenen Herzfehlern, insbesondere Vorhofseptumdefekten können Schwierigkeiten bereiten, besonders dann, wenn die übrigen kardiologischen Befunde im EKG und Röntgenbild nicht eindeutig pathologisch sind. Ohne die zusätzliche diagnostische Aussage des Herzschallbildes besteht erfahrungsgemäß beim Auskultationsbefund allein weitaus häufiger die Gefahr diagnostischer Irrtümer und Fehldiagnosen. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, daß die auf Grund eines „Systolikums" gestellte Diagnose „Herzfehler" mit angeordneter Befreiung vom Sport, körperlicher Schonung

und anderen Konsequenzen oft korrigiert werden muß mit der Aufklärung, es handele sich lediglich um ein physiologisches, harmloses Geräusch. Die Bedeutung eines solchen irrtümlich angenommenen „Herzfehlers" für die Beeinträchtigung der normalen harmonischen körperlichen und psychischen Entwicklung des Kindes ist dem Kinderarzt hinreichend bekannt.

Wenn also nur irgendwelche Zweifel an der Pathogenität eines systolischen Geräusches bestehen, muß mit allen Mitteln üblicher Untersuchungsmethoden der Kardiologie unter Einbeziehung der Phonokardiographie eine Klärung herbeigeführt werden.

Die schon vor Einführung der phonokardiographischen Technik bekannte *Variabilität*, insbesondere *Intensitätsschwankungen* akzidenteller systolischer Geräusche unter verschiedenen Funktionszuständen des Kreislaufs müßten bei systematischer phonokardiographischer Analyse des Herzschallbildes im Liegen, Stehen und nach Belastung weitere wertvolle Kriterien liefern. Die von Weissel inaugurierte *„funktionelle Phonokardiographie"* wurde von Schölmerich u. Gehl, Schmidt-Voigt u. a. als zusätzliches Aufnahmeverfahren zur besseren diagnostischen Erfassung von Geräuschen bei Mitralklappenfehlern und Extratönen ausgenutzt.

An der Universitäts-Kinderklinik Köln wird seit über 3 Jahren die *Funktionsphonokardiographie* bei herz- und kreislaufgesunden Kindern mit akzidentellen systolischen Geräuschen und Patienten mit angeborenen und erworbenen Herzmißbildungen bzw. Klappenfehlern angewandt.

Entsprechende Hinweise funktioneller Betrachtungen akzidenteller Systolika im Phonokardiogramm (Pkg) sind bei Nitsch, Spitzbarth (14- bis 56jährige Probanden) und bei Paulin und Mannheimer (22 Kinder) zu finden. Inzwischen hat Wolf auf der südwestdeutschen Kinderärztetagung in Saarbrücken am 11./12. 6. 1960 auf die phonokardiographischen Merkmale akzidenteller Herzgeräusche bei Kindern auch unter funktioneller Betrachtung hingewiesen.

Im Rahmen der Darstellung experimenteller Untersuchungen über die akzidentellen systolischen Geräusche mittels funktioneller Phonokardiographie werden zwei Hauptfragen in den Vordergrund gestellt:

1. Können wir durch die Beurteilung der Funktions-Pkg weitere gesetzmäßige Kriterien zur Identifizierung akzidenteller systolischer Geräusche gewinnen und diese Erkenntnisse differentialdiagnostisch auswerten?

2. Bieten uns die gewonnenen Erkenntnisse und Gesetzmäßigkeiten weitere Hinweise oder Bestätigungen für die heute am meisten vertretene Entstehungstheorie physiologischer akzidenteller Systolika?

Methodik

Registrierung des Phonokardiogramms mit gleichzeitigem Bezugselektrokardiogramm bei körperlicher Ruhe, im Liegen, sofort im Stehen, sofort nach Belastung im Liegen (nach hintereinander ausgeführten Kniebeugen, durchschnittlich 15—25

je nach körperlicher Beschaffenheit und zumutbarer Belastung) und in einigen Fällen 2, 3 und 5 min nach Belastung.

Als *Kriterien für organisch herzgesunde Kinder* gelten:

a) Unauffällige Anamnese unter besonderer Berücksichtigung rheumatischer Krankheitserscheinungen.

b) Physiologischer klinischer Allgemein- und Herzbefund.

c) Fehlen von pathologischen Erregungsabläufen im EKG (kombinierte EKG-Untersuchung im Liegen, Stehen und nach Belastung).

d) Im kindlichen Normbereich liegende Röntgenbefunde an Herz und Lungen.

Zur Herzschallregistrierung wurde der Multi-Cardiotest Type 9900/4 von Hellige & Co mit den Frequenzabstufungen „tief" (t), „mittel 1" (m_1), „mittel 2" (m_2) und „hoch" (h), bzw. 35, 70, 140 und 250 Hz „Nennfrequenz" und ein Kontaktkristallmikrophon verwendet.

Bei allen Kindern im Alter von 4—16 Jahren wurde mit jeweils 4 Frequenzgängen der Reihenfolge nach über der Spitze, dem III. ICR links parasternal, dem II. ICR links parasternal und II. ICR rechts parasternal abgeleitet. Das Intensitätsmaximum der akzidentellen Geräusche im Pkg wurde mit Zirkel in Millimetern bei konstanter, vergleichbarer Amplitudeneinstellung der Verstärkerkanäle gemessen.

I. Ergebnisse phonokardiographischer Untersuchungen im Liegen

Als Grundlage für die funktionskardiographische Analyse werden zunächst die Kriterien akzidenteller Systolika in *Ruhe (Liegen)* wie sie bei *200 herzgesunden Kindern* mit Hilfe der oben beschriebenen Aufnahmetechnik und Apparatur gewonnen wurden, dargestellt und besprochen.

Dies hat sich als notwendig erwiesen, weil in der Literatur offensichtlich keine einheitliche Meinung in der Beschreibung und Kennzeichnung akzidenteller Systolika im Pkg bestehen (vergleiche FRIEDMAN und Mitarbeiter, HARRIS; HOLLDACK u. WOLF; LUISADA und Mitarbeiter, MANNHEIMER; MCKEE; NITSCH; OTTO; PAULIN u. MANNHEIMER; SCHMIDT-VOIGT; SPITZBARTH; WELLS; ZIEHME u. a.). Unterschiedliche technische Methoden, Apparaturen, Auswertungskriterien und Begriffsbestimmungen mögen hieran schuld sein.

1. Form- und Zeitanalyse (Tabelle 1). Im Hinblick auf die Evolutionsphase des Herzcyclus findet sich das akzidentelle Systolikum in der Protosystole, ist also ein frühsystolisches Geräusch, das in seiner Gesamtdauer die ersten $^2/_3$ der Systole nur selten überschreitet. Im Herzschallbild zeigt es am häufigsten eine vorwiegend *flach-ovaläre Spindelform* (85,5%) oder akustisch formuliert ein Crescendo-Decrescendo, dessen Spindel- oder Intensitätsmaximum meist in der ersten Hälfte des Systolikums liegt, so daß der terminale Decrescendoanteil breiter ist als das initiale Crescendo. Diese charakteristische Form täuscht ein alleiniges Decrescendo vor, zu dem es nicht immer scharf trennbare Übergänge gibt. Bei strenger Analyse aller Frequenzbereiche, die für die Beurteilung erforderlich ist, sind reine oder vorwiegende *Decrescendoformen* wesentlich *seltener* (16,5%) und machen weniger als $^1/_5$ aller akzidentellen Systolika aus. Diese Decrescendoformen sind immer *Sofortgeräusche ohne Intervall* nach dem ersten Herzton. Auch bei den flachovalären Spindelformen sind schwingungsfreie Intervalle nur in 16,2% der untersuchten

Kinder einwandfrei nachzuweisen; die Mehrzahl dieser Geräuschformen weist *kein Intervall* auf (83,8%), d. h. die kleinamplituden trägen Schwingungen des Nachsegmentes vom ersten Herzton gehen unmittelbar in das initiale kurze Crescendo des Systolikums über.

Tabelle 1. *Akzidentelle systolische Geräusche im Phonokardiogramm bei 200 Kindern (Form- und Zeitanalyse)*

	Zahl der Kinder	Mit Intervall nach dem 1. Herzton	Ohne Intervall (Sofortgeräusch)
Vorwiegend flachovaläre Spindelform	167 (83,5%)	27 (16,2%)	140 (83,3%)
Vorwiegend Decrescendoform	33 (16,5%)	—	33 (100%)
Insgesamt	200 (100%)	27 (13,5%)	173 (86,5%)

2. Form- und Frequenzanalyse (Tabelle 2). Akzidentelle systolische Geräusche haben nur gelegentlich ausgesprochen „musikalischen", klingenden Klangcharakter bei der Auskultation. Sie bieten im Pkg sinusartige Schwingungen gleichbleibender Frequenzen und Amplituden. Diese „musikalischen" Formen und Frequenzeigenschaften sind mit 19,5% wesentlich weniger anzutreffen als „nicht musikalische" Geräusche (80,5%) mit ungleichmäßigen Schwingungen wechselnder Frequenzen und Amplituden. Beide nicht immer ganz scharf zu trennende Frequenztypen, die vorwiegend „musikalischen" und „nicht musikalischen" Geräusche, haben den gleichen Anteil flach-ovalärer Spindelformen (82 bzw. 84%) wie Decrescendoformen (18 bzw. 16%). Mit anderen Worten sind „musikalische" akzidentelle Systolika überwiegend Crescendo-Decrescendo-Geräusche und seltener reine Decrescendoformen, wie sie der Gesamtverteilung bei der Formanalyse entsprechen.

Tabelle 2. *Akzidentelle systolische Geräusche im Phonokardiogramm von 200 Kindern (Form- und Frequenzanalyse)*

	Zahl der Kinder	Vorwiegend flach-ovaläre Spindelform	Vorwiegend Decrescendoform
Sinusartige Schwingungen gleichmäßiger Frequenzen und Amplituden („musikalisch")	39 (19,5%)	32 (82%)	7 (18%)
Ungleichmäßige Schwingungen wechselnder Frequenzen und Amplituden („nicht musikalisch")	161 (80,5%)	135 (84%)	26 (16%)
Insgesamt	200	167 (83,5%)	33 (16,5%)

3. Intensitätsmaximum und Frequenzbereich (Tabelle 3). Das bei körperlicher Ruhe *im Liegen* phonokardiographisch registrierte akzidentelle

Systolikum zeigt im Gegensatz zu organisch bedingten Geräuschen eine kleine Amplitude mit niedrigen Frequenzen. Es ist, gemessen an dem Intensitätsmaximum (größte Amplitudenhöhe) am besten und häufigsten (85%) in dem Frequenzbereich der Filterstufe „mittel 2" (70 Hz Nennfrequenz) sichtbar. Wesentlich seltener lassen sich die Amplitudenmaxima und damit besten Darstellungen in höheren Frequenzabstufungen (12,5% in „mittel 2" und 2,5% in „hoch") nachweisen.

Tabelle 3. *Akzidentelle systolische Geräusche im Phonokardiogramm bei 200 Kindern (Intensitätsmaximum und Frequenzbereich)*

Frequenzabstimmung	Zahl der Kinder	Prozent
Herzschall tief (35 Hz Nennfrequenz)	—	—
mittel 1 (70 Hz Nennfrequenz)	170	85
mittel 2 (140 Hz Nennfrequenz)	25	12,5
hoch (250 Hz Nennfrequenz)	5	2,5
Insgesamt	200	100,0

4. Intensitätsmaximum und Auskultationsstelle (Tabelle 4). Beim Vergleich der durch Messung der größten Amplitudenausschläge ermittelten Geräuschintensität innerhalb der über verschiedenen Auskultations- oder Abnahmestellen registrierten Herzschallbilder ist die beste Darstellung am häufigsten über dem II. und III. ICR *links* parasternal erkennbar (insgesamt bei 84% von 200 untersuchten Kindern). Nur selten ist das akzidentelle Systolikum über der Spitze (8,0%) oder über dem II. ICR *rechts* parasternal (8,0%) am besten zu hören oder mit größter Intensität im Phonokardiogramm aufzuzeichnen.

Tabelle 4. *Akzidentelle systolische Geräusche im Herzschallbild von 200 Kindern (Maximum der Intensität und Auskultationsstelle)*

Auskultationsstelle	Zahl der Kinder	Prozent
Spitze	16	8,0
III. ICR links parasternal	67	33,5
II. ICR links parasternal	101	50,5
II. ICR rechts parasternal	16	8,0
Insgesamt	200	100,0

5. Sonstige Kennzeichen. Es bleibt zu erwähnen, daß die akzidentellen frühsystolischen Geräusche bei ein und demselben Probanden bereits in Ruhe unter verschiedenen Bedingungen (Atemphase, Frequenzschwankungen, Preßversuche, extrasystolische Rhythmusstörung u. a.) nach

Form, Frequenzeigenschaft und Intensität Schwankungen unterworfen sind. Hierfür nur zwei Beispiele von Herzschallbildern, auf welchen Intensitätsschwankungen deutlich zu erkennen sind: Einmal die Intensitätszunahme eines „musikalischen" frühsystolischen Intervallgeräusches

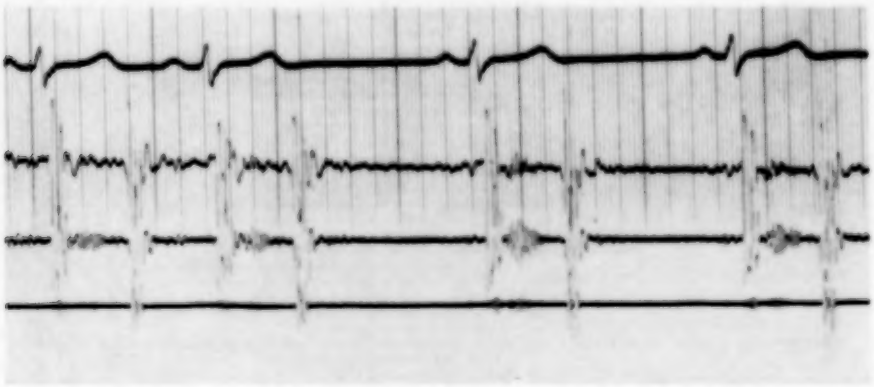


Abb. 1. Akzidentelles, „musikalisches", frühsystolisches Intervallgeräusch mit flach-ovalärer Spindelform bei einem 8jährigen herzgesunden Mädchen. Abnahmestelle im III. ICR links parasternal. Intensitätszunahme in der bradykarden Phase des Exspiriums bei respiratorischer Sinusarrhythmie, am besten erkennbar in der Frequenzabstufung „mittel 1" mit 70 Hz Nennfrequenz (mittlere Kurve des Pkg)

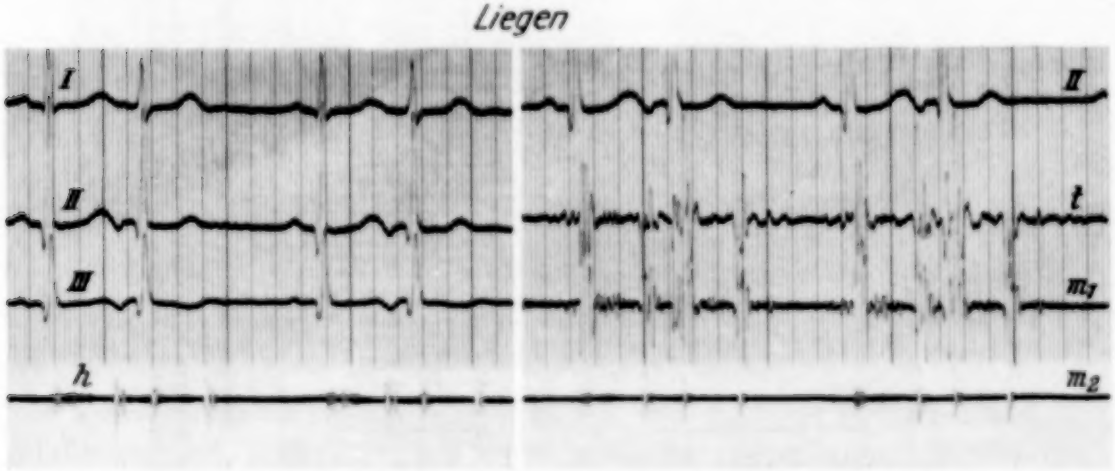


Abb. 2. Akzidentelles, „nicht musikalisches" Systolikum ohne Intervall mit vorwiegend flach-ovalärer Spindelform bei einem 4jährigen herzgesunden Mädchen. Abnahmestelle III. ICR links parasternal. Intensitätsabnahme bei vorzeitiger Ventrikelkontraktion supraventriculärer Extrasystolen

in der bradykarden Herzaktionsphase der Exspiration (Abb. 1), zum anderen die Intensitätsminderung bei Extrasystolen (Abb. 2). Diese Phänomene finden ihre Erklärung in den unterschiedlichen Kreislaufgrößen verschiedener Funktionszustände im Zusammenhang mit der Entstehungstheorie akzidenteller Systolika, auf die im Rahmen der Ergebnisse funktionsphonokardiographischer Untersuchungen noch hingewiesen wird.

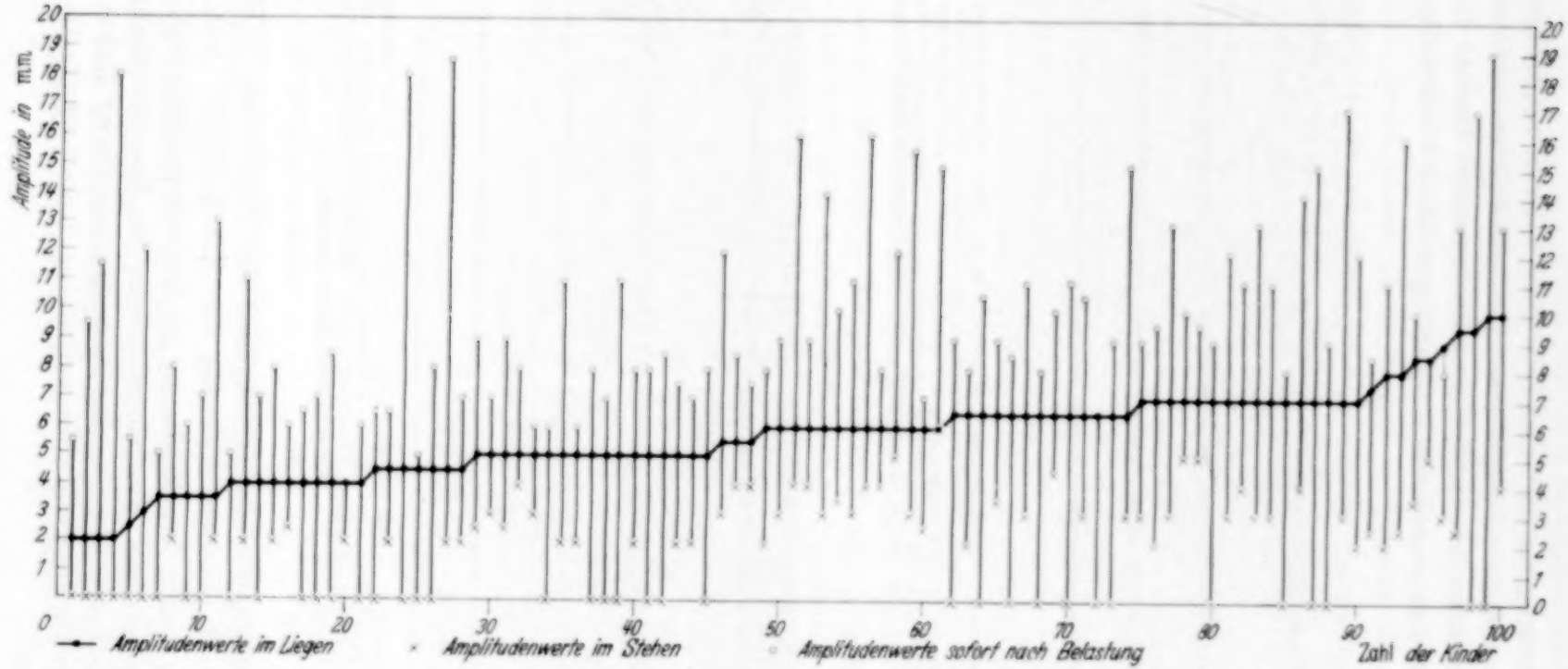


Abb. 3. Funktionsphonokardiographische Analyse akzidenteller systolischer Herzgeräusche bei Kindern vom 4.—16. Lebensjahr. Amplitudenmaximum im Liegen, Stehen und nach Belastung. Messung in mm bei vergleichbarer konstanter Amplitudeneinstellung der Verstärkerkanäle

II. Ergebnisse funktionsphonokardiographischer Untersuchungen

1. Intensitäts- und Formanalyse (Abb. 3). In dem Diagramm der Abb. 3 stellt die ausgezogene horizontale Linie die Verbindung aller im Ruhe-Pkg gemessenen maximalen Amplitudenwerte dar. Sie bewegen

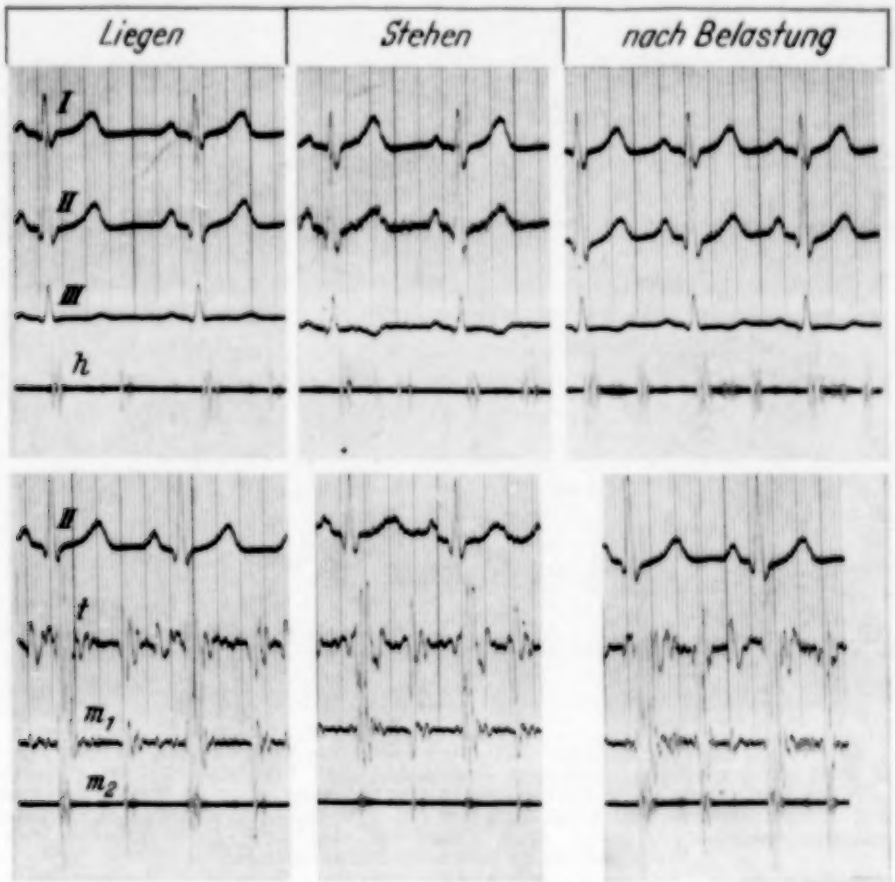


Abb. 4. Funktions-Pkg eines 12jährigen Jungen. Im Liegen nur eben angedeutetes, auskultatorisch nicht wahrnehmbares physiologisches Systolikum, das im Stehen verschwindet und nach Belastung auskultatorisch und phonokardiographisch vorwiegend im hohen Frequenzbereich deutlich in Erscheinung tritt

sich zwischen 2 und 10 mm, also zwischen eben noch im Herzschallbild erfaßbaren, oft auskultatorisch nicht mehr wahrnehmbaren Systolika niedrigster Intensität (vgl. Abb. 4) und bereits bei der Auskultation als gut hörbaren Geräuschen größter Intensität. Durchschnittlich liegt die Amplitudengröße um 4—6 mm. Die Kreuze an den unteren Endpunkten der vertikalen Linien, die je einem der 100 untersuchten Kinder entsprechen, sind die Meßwerte der Maximalamplituden im Stehen, und die Kreise an den oberen Endpunkten der vertikalen Linien entsprechende Meßwerte sofort nach Belastung. Es läßt sich leicht ablesen, daß im *Stehen* regelmäßig eine erhebliche *Intensitätsabnahme* bis zum völligen Verschwinden der akzidentellen Systolika und *sofort nach Belastung* eine z. T. erhebliche Zunahme der *Maximalamplituden* bis zu Austreibungsgeräuschen eintritt (vgl. Abb. 5 u. 6). Die Verstärkung der frühsysto-

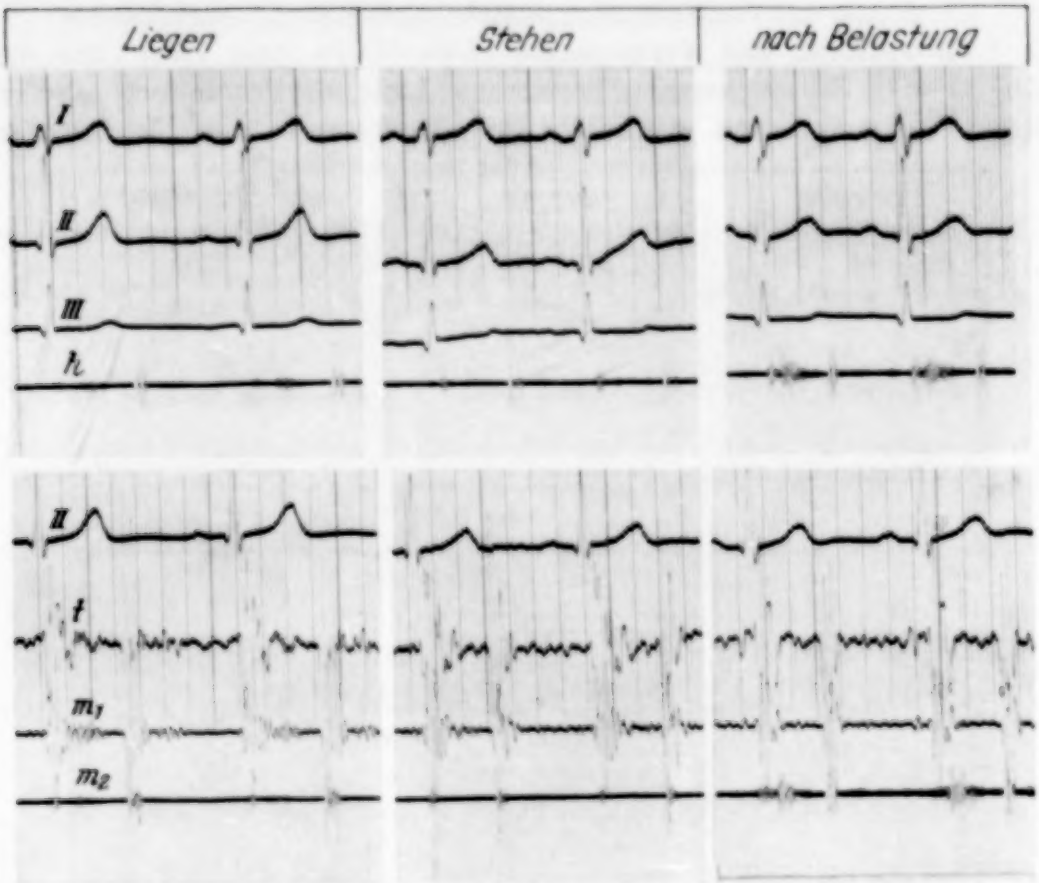


Abb. 5. Charakteristisches Funktions-Pkg eines 7jährigen herzgesunden Jungen mit Darstellung eines akzidentellen systolischen Geräusches vom Typ flach-ovalärer Spindelform ohne Intervall im Liegen. Beste Darstellung mit größten Amplituden im Frequenzbereich „mittel 1" (70 Hz Nennfrequenz) und über dem III. ICR links parasternal. Im Stehen deutliche Amplitudenabnahme, sofort nach Belastung erhebliche Intensitätszunahme mit Verschiebung zu hohen Frequenzbereichen

lischen Geräusche sofort nach Belastung dauert nur etwa 2—3 min an, um danach im Liegen wieder auf die Ruheausgangswerte abzusinken. Bei den über wiegend anzutreffenden flach-ovalären Spindelformen liegt das Amplituden- oder Spindelmaximum nach Belastung meist früher, also mehr an den ersten Herzton herangeschoben. Dadurch entsteht nach Belastung oft aus dem flach-ovalären Spindelgeräusch eine Decrescendoform und das Intervall, wenn im Ruhe-Pkg vorhanden, verschwindet.

2. Intensitätsmaximum und Frequenzbereich (Tabelle 5). Das *Steh-Pkg* bietet für die Analyse der Amplitudenmaxima im Hinblick auf die Filterstufen der vier Frequenzbereiche keine nennenswerten oder wegen der Amplitudenkleinheit meßbaren Verschiebungen. *Sofort nach Belastung* wird aus dem akzidentellen Systolikum niedriger Frequenzen ein *vorwiegend hochfrequentes Geräusch*, so daß die Amplitudenmaxima im Belastungs-Pkg am häufigsten im Frequenzbereich „hoch" (250 Hz Nennfrequenz) nachweisbar sind (vgl. Abb. 5 u. 6).

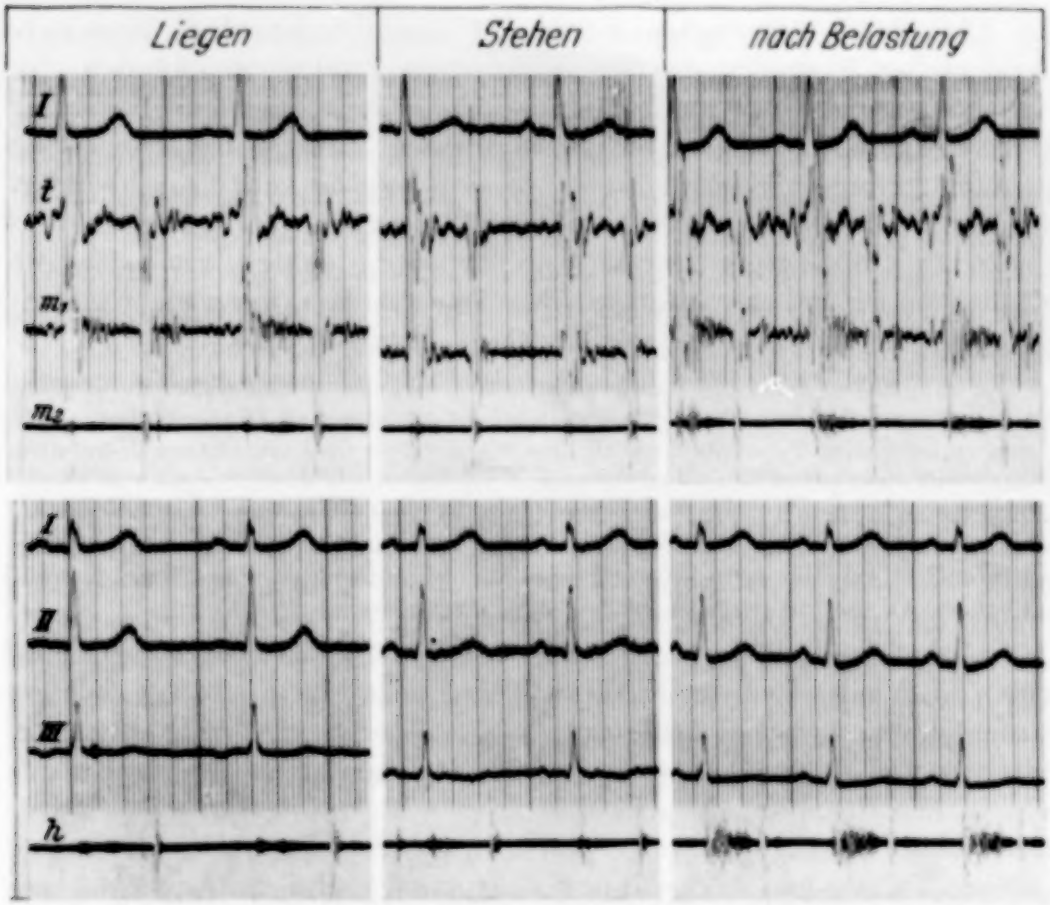


Abb. 6. Funktions-Pkg eines 9jährigen herzgesunden Jungen. Abnahmestelle II. ICR links parasternal. Akzidentelles Systolikum vom Typ des Sofortgeräusches ohne Intervall mit vorwiegendem Decrescendo. Im Stehen Intensitätsabnahme, sofort nach Belastung erhebliche Verstärkung der Intensität mit Frequenzverschiebung. Nach Belastung ist das Geräusch in der Filterstufe „hoch" (250 Hz Nennfrequenz) am deutlichsten zu erkennen

Tabelle 5. *Funktionsphonokardiogramm akzidenteller systolischer Geräusche im Liegen, Stehen und nach Belastung bei 100 Kindern (Intensitätsmaximum und Frequenzbereich)*

Frequenzbereich	Liegen	Sofort nach Belastung
tief (35 Hz Nennfrequenz)	—	—
mittel 1 (70 Hz Nennfrequenz)	88%	15%
mittel 2 (140 Hz Nennfrequenz)	11%	19%
hoch (250 Hz Nennfrequenz)	1%	66%

Diskussion

1. Die funktionelle Phonokardiographie zeigt uns mit den nachgewiesenen Gesetzmäßigkeiten neben den bisher bekannten und vergleichsweise dargestellten Kennzeichen im Ruhe-Pkg weitere wichtige Kriterien, die für die Identifizierung akzidenteller Systolika zusätzliche diagnostische Möglichkeiten erlauben und als Grundlage für eine differentialdiagnostische Verwertung nutzbar gemacht werden können. Bereits in der Praxis

der klinischen Auskultation sollten die charakteristischen Merkmale akzidenteller Systolika unter verschiedenen Funktionszuständen des Kreislaufs für die differentialdiagnostische Beurteilung berücksichtigt werden, um Fehlbeurteilungen zu vermeiden. Die im Funktions-Pkg gesetzmäßig objektivierbare Intensitätsabnahme bis zum Verschwinden der Systolika *im Stehen* und die für 2—3 min andauernde Verstärkung bis zu Austreibungsgeräuschen nach Belastung erklärt zwanglos die Möglichkeit irrtümlicher diagnostischer Bewertungen, wenn nicht gleichzeitig der Funktionszustand des Kreislaufs beachtet wird.

Die Möglichkeit einer differentialdiagnostischen Auswertung dieser funktionsphonokardiographischen Merkmale akzidenteller systolischer Geräusche im Vergleich zu ähnlichen Schallphänomenen bei *angeborenen* und *erworbenen Herzvitien* bedarf noch einer gründlichen Bearbeitung. Nach bisherigen Erfahrungen mit Funktions-Pkg bei organisch bedingten systolischen Geräuschen, insbesondere bei Mitralklappeninsuffizienzen und Vorhofseptumdefekten gilt im Hinblick auf die Minderung der Intensität im Stehen und Verstärkung nach Belastung eine ähnliche Gesetzmäßigkeit, wie sie für akzidentelle Systolika dokumentiert wurde.

2. Akzidentelle, frühsystolische Geräusche entstehen physiologischerweise im Kindesalter durch Wirbelbildung an der Unstetigkeit oder Stufenbildung zwischen den relativ engen Kammerausflußbahnen und relativ weiten großen Gefäßen bei hoher, einen gewissen Grenzwert überschreitender Strömungsgeschwindigkeit des Blutes im Sinne des Rohrabstromgeräusches von BONDI (vgl. oben.) Das Primum movens ist neben anderen Teilfaktoren der peripheren Strombahn, auf deren Bedeutung für die Entstehung der akzidentellen Systolika SPITZBARTH hingewiesen hat, die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes. Nimmt sie zu, so muß sich das physiologische Systolikum verstärken, nimmt sie ab, so muß sich das akzidentelle Geräusch nach Lautstärke und Intensität vermindern. Die Blutstromgeschwindigkeit ist vorwiegend vom Schlagvolumen und der Austreibungszeit abhängig. Der Tonus der Gefäßperipherie z. B. mit niedrigem peripherem Gesamtwiderstand wie ihn SPITZBARTH bei Probanden mit akzidentellen Geräuschen als physiologische Kreislaufsituation analysierte, dürfte als eine sekundär-korrelierte Anpassung des peripheren Kreislaufs an das Schlagvolumen und die Strömungsgeschwindigkeit gelten. Gehen wir von den bekannten kreislaufanalytischen Größen unter verschiedenen Funktionszuständen des Kreislaufs aus (nach EICHLER u. KIRCHHOFF, KIRCHHOFF), so tritt *im Stehen* bei vermindertem venös-diastolischem Blutangebot eine Verkleinerung des Schlagvolumens mit gleichzeitiger Erhöhung des peripheren Gesamtwiderstandes ein. Diese bereits bei orthostatisch stabilen, in verstärktem Maße bei orthostatisch labilen Kindern im Stehen analysierte Kreislaufeinstellung entspricht der Kreislaufsituation bei Patienten *ohne* akzidentelles Systolikum nach SPITZBARTH. Damit ist also die funktionsphonokardiographisch nachgewiesene Gesetzmäßigkeit der Intensitätsabnahme akzidenteller

Systolika im Stehen erklärt. Umgekehrt bewirkt die Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit aus den Kammerausflußbahnen, hervorgerufen durch ein vergrößertes Schlagvolumen bei gleichzeitiger Erweiterung der Gefäßperipherie, also Abfall des peripheren Gesamtwiderstandes, eine Intensitätsverstärkung der physiologischen Schallphänomene. Die *nach Belastung* bei Kindern auftretenden hämodynamischen Kreislaufumstellungen nach KIRCHHOFF entsprechen im wesentlichen jener Kreislaufsituation, wie sie SPITZBARTH bei Probanden mit akzidentellen Geräuschen analysiert hat. Die oben zugrunde gelegte Entstehungstheorie erklärt also auch die Intensitätsverstärkung nach Belastung einschließlich der funktionskradiographisch nachweisbaren Dauer (etwa 3 min) der Amplitudenzunahme akzidenteller Systolika, weil aus den Darstellungen KIRCHHOFFS eindeutig hervorgeht, daß die Kreislaufumstellung nach Belastung bei herzgesunden Kindern nur 3—5 min anhält, um danach wieder auf die physiologische Ausgangslage hämodynamischer Kreislaufgrößen in Ruhe zurückzugehen. Die gelegentlich auskultatorisch und phonokardiographisch nur nach Belastung, aber noch nicht in Ruhe (Liegen) auftretenden systolischen Geräusche (vgl. Abb. 4) lassen sich ebenfalls durch den Mechanismus der Kreislaufumstellung erklären, wenn die kritischen Grenzwerte der Blutstromgeschwindigkeit für die Entstehung akzidenteller Systolika im Liegen unterschritten und nach Belastung überschritten werden. SPITZBARTH führte bereits aus, daß ein nach körperlicher Belastung auftretendes Systolikum bei gesunden Herzen als physiologische Erscheinung geradezu gefordert werden darf.

Zwanglos kann auch die Intensitätsabnahme oder das Verschwinden eines systolischen Geräusches bei vorzeitigen Kammerkontraktionen von Extrasystolen durch die verkürzte diastolische Kammerfüllung und dadurch bedingte Verminderung des Auswurfvolumens erklärt werden (s. Abb. 2). Eine längere diastolische Ventrikelfüllung mit vermehrtem Schlagvolumen und damit erhöhter Blutstromgeschwindigkeit bewirkt die Intensitätszunahme des akzidentellen Systolikums in der bradykarden Phase der Exspiration bei respiratorischer Sinusarrhythmie, wobei also wechselnde Lautstärken systolischer Geräusche durchaus physiologisch sind.

Schließlich sei noch ergänzend erwähnt, daß KEUTH an der Kölner Universitäts-Kinderklinik die altersabhängige Ausflußgeschwindigkeit als Hauptfaktor für die alterstypische Verteilung des akzidentellen systolischen Geräusches betrachtet, nachdem er eine auffällige Parallelität der Alterskurven der „mittleren systolischen Ausflußgeschwindigkeit" (errechnet nach der Annäherungsformel:

$$\frac{\text{Schlagvolumen}}{\text{Aortenquerschnitt} \times \text{Austreibungszeit}} \text{ (cm/sec)}$$

einerseits und der Häufigkeit akzidenteller Systolika (nach EPSTEIN) andererseits nachweisen konnte.

Zusammenfassung

Einleitend wird auf die Bedeutung der klinischen Phonokardiographie für die akzidentellen systolischen Geräusche im Kindesalter und die Gefahren diagnostischer Irrtümer bei alleiniger Auskultation hingewiesen. Die physiologischen akzidentellen Systolika, deren einheitliche Entstehungstheorie dargestellt wurde, sollten von anderen funktionellen systolischen Geräuschen verschiedener Genese begrifflich getrennt werden. Die schon vor Einführung der phonokardiographischen Technik bekannte Variabilität der Lautstärke oder Intensität akzidenteller Systolika unter verschiedenen Funktionszuständen des Kreislaufs veranlaßte *systematische Untersuchungen im Liegen, Stehen* und *nach Belastung, um auf dem Wege dieser funktionellen Phonokardiographie* weitere Kriterien zur Identifizierung physiologischer Systolika zu gewinnen.

Die bei *200 untersuchten Kindern registrierten Pkg* in Ruhe (Liegen) wurden als Grundlage nach Form und Zeit, Form und Frequenz, Intensitätsmaximum und Frequenzbereich, Intensitätsmaximum und Auskultationsstelle sowie sonstigen Kennzeichen der akzidentellen Systolika analysiert und tabellarisch dokumentiert. Die hiermit verglichenen Ergebnisse der *Funktionsphonokardiographie bei 100 herzgesunden Kindern* ergab als wesentlichste Gesetzmäßigkeit eine Intensitätsabnahme des akzidentellen systolischen Geräusches im Stehen und Zunahme der Intensität mit Frequenzverschiebung von niedrigen zu hohen Frequenzanteilen nach Belastung.

Die *funktionelle Phonokardiographie* bietet mit den dargestellten Gesetzmäßigkeiten weitere wertvolle Kriterien, die für die Identifizierung und differentialdiagnostische Abgrenzung akzidenteller Systolika zusätzlich nutzbar gemacht werden können. Die besprochene Entstehungstheorie akzidenteller systolischer Geräusche als physiologische Schallphänomene findet durch die Ergebnisse der Funktionsphonokardiographie ihre Bestätigung.

Literatur

BONDI, S.: Die Entstehung der Herzgeräusche. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **50**, 308—366 (1936).

EICHLER, R., u. H. W. KIRCHHOFF: Hämodynamische Untersuchungen über die Kreislaufregulation bei Lageänderung des Körpers. Z. Kinderheilk. **75**, 167—180 (1954).

EPSTEIN, N.: The heart in normal infants and children. Amer. J. Pediat. **32**, 39 (1948).

FRIEDMANN, S., W. ROBIE and T. N. HARRIS: Occurence of innocent adventitious cardiac sounds in childhood. Pediatrics **4**, 782 (1949).

HARRIS, T. N.: Phonocardiographic study of pulmonic-systolic murmurs in children. Amer. Heart J. **50**, 805 (1955).

— H. A. SALTZMAN, H. L. NEEDLEMAN and L. LISKER: Spectrographic comparison of ranges of vibration frequency among some innocent cardiac murmurs in childhood and some murmurs of valvular insufficiency. Pediatrics **19**, 57—67 (1957).

Holldack, K., u. D. Wolf: Atlas und kurzgefaßtes Lehrbuch der Phonokardiographie und verwandter Untersuchungsmethoden. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme 1958.
— — Herzschallfibel. Stuttgart: Thieme 1960.
Keuth, U.: Zum Ablauf der Herzkontraktion im Kindesalter. Pädiatrisches Kreislaufkolloquium 26./27. 3. 1960, Frankfurt. (Im Druck.)
Kirchhoff, H. W.: Über den kindlichen Kreislauf. Erg. inn. Med. Kinderheilk. N. F. **5**, 156—218 (1954).
Lewis, D. H., G. W. Deitz, S. D. Wallace, A. B. and I. R. Brown jr.: Intracardiac phonocardiography in man. Circulation **15**, 764—775 (1957).
Luisada, A. A., D. M. Haring, C. Aravanis, L. Cardi, E. Jona and A. Zilli: Murmurs in children. A clinical and graphic study in 500 children of school age. Amer. J. Int. Med. **48**, 597—615 (1958).
Mannheimer, E.: Calibrated phonocardiography and electrocardiography. Acta paediat. (Stockh.) **28**, Suppl. II (1940).
— Phonocardiography in children. Advanc. Pediat. **7**, 171—207 (1955).
McKee, M. H.: Heart sounds in normal children. Amer. Heart J. **16**, 79 (1939).
Nitsch, K.: Wann ist ein Herzgeräusch beim Kinde auf ein Vitium zu beziehen? Kinderärztl. Prax. **20**, 254—262 (1952).
Otto, H.-S.: Das harmlose systolische Herzgeräusch im Kindesalter. Ein Beitrag zur Herzdiagnostik. Berl. Med. **1959**, Sonderausg. 39—42.
— Das akzidentelle Herzgeräusch des Kindes. Ärztl. Wschr. **15**, 137—141 (1960).
Paulin, S., and E. Mannheimer: The physiological heart murmurs in children. Acta paediat. (Stockh.) **46**, 438—448 (1957).
Schmidt-Voigt, J.: Atlas der klinischen Phonokardiographie. München-Berlin: Urban & Schwarzenberg 1955.
Schölmerich, P., u. H. Gehl: Herzschallstudien bei Lagewechsel. I. Mitt. Z. Kreisl.-Forsch. **40**, 211—224 (1951).
Spitzbarth, H.: Die Bedeutung der peripheren Strombahn für die Entstehung der akzidentellen systolischen Geräusche. Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. **20**, 384 bis 389 (1954).
— Klinische Studien zur Entstehung der akzidentellen systolischen Geräusche über der Auskultationsstelle der Pulmonalklappe. Arch. Kreisl.-Forsch. **22**, 1—72 (1955).
Wallace, J. D., J. R. Brown jr., D. H. Lewis and G. W. Deitz: Acustic mapping within the heart. J. acoust. Soc. Amer. **29**, 9 (1957).
Wechselberg, K., u. H. Böcker: Funktionskardiographie akzidenteller Herzgeräusche im Kindesalter. Med. Bild **4**, 67 (1961).
Weissel, W.: Funktionelle Phonokardiographie. Wien Z. inn. Med. **31**, 417—421 (1950).
Wells, B.: The graphic configuration of innocent systolic Murmurs. Brit. Heart J. **19**, 129 (1957).
White, P. R., F. D. Adams and D. Craib: A note on cardiac murmurs recommendation for a revised terminology. Amer. J. med. Sci. **203**, 52 (1942).
Ziehme, E.: Einige Besonderheiten der Herzschallschreibung im Kindesalter. Arch. Kinderheilk. **154**, 14—23 (1956).

Privat-Dozent Dr. K. Wechselberg, Universitäts-Kinderklinik, Köln

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 668—685 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr. Ph. Bamberger)

Die psychomotorische Epilepsie im Kindesalter

III. Mitteilung

Von

Ansgar Matthes

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 8. Juni 1961)

Pathogenese

Ätiologische Faktoren

Die Ätiologie der psychomotorischen Epilepsien unseres Kollektivs (135 Fälle) konnte bei 74 Patienten (55%) gesichert oder wahrscheinlich gemacht werden. Unter den restlichen 45% fanden sich 45 (33%) mit organischen Hirnschäden unbekannter Herkunft und 16 (12%), bei denen weder die Vorgeschichte noch die verschiedenen klinischen Befunde Anhaltspunkte für einen organischen Cerebralschaden lieferten. Diese letzte Gruppe, die wir kryptogenetisch oder idiopathisch nennen, ist also relativ unbedeutend.

Entsprechende Untersuchungen im Kindesalter zeigen recht differente Ergebnisse. So konnten Niedermeyer bei 26%, Garsche u. Schönfelder bei 44%, Jeras bei 60%, Glaser u. Dixon bei 60% ihrer Kollektive eine organische Hirnschädigung nachweisen. Verständlicherweise hängt die Relation symptomatisch: idiopathisch ganz wesentlich von dem Ausmaß der diagnostischen Untersuchungen, insbesondere von der Anwendung der Luftencephalographie ab.

Bei der Betrachtung der in Tabelle 1 zusammengestellten ätiologischen Faktoren ergibt sich, daß die pränatalen Hirnschäden keine große Rolle spielen, während die perinatalen Hirnläsionen $^1/_4$ aller Fälle ausmachen. Die Bedeutung *geburtstraumatischer Cerebralschäden* für die Ätiologie der psychomotorischen Epilepsien wurde durch eine von Earle, Baldwin u. Penfield 1953 aufgestellte Hypothese über den pathogenetischen Mechanismus besonders hervorgehoben.

Diese Autoren hatten die aus therapeutischen Gründen resezierten Temporallappen von 157 Fällen mit psychomotorischen Epilepsien (Alter zwischen 3 und 54 Jahren) pathologisch-anatomisch untersucht und bei 100 Patienten (63%) makroskopisch Atrophie oder Verhärtung einzelner Gyri bzw. des gesamten Temporallappens und benachbarter Cortexgebiete gefunden. Der Uncus, Gyrus hippocampi und orale Abschnitte der ersten Schläfenwindung waren dabei am stärksten

betroffen. Histologisch zeigte sich eine Vermehrung faserbildender Astrocyten in der grauen und weißen Substanz mit vereinzelten Ganglienzelldestruktionen.

Dieses relativ einheitliche histologische Bild bezeichneten EARLE und Mitarbeiter als „incisural sclerosis" und führten es aus folgenden Gründen auf eine Anoxämie des Geburtsvorganges zurück:

1. Zur Zeit der Geburt ist der Temporallappen noch ungenügend entwickelt und daher empfindlicher gegenüber Hypoxämien.

Tabelle 1. *Ursachen organischer Hirnschäden bei 119 psychomotorischen Epilepsien*

Ätiologie des Hirnschadens	Zahl der Fälle	
Pränatal	5	(4%)
Perinatal	31	(23%)
sicher	18	
wahrscheinlich	13	
Postnatal	38	(28%)
Encephalitis bzw. Meningitis	15	
Trauma	10	
Gefäßprozeß	4	
Vorausgehende Infektkrämpfe	3	
Tumoren	2	
Toxoplasmose	2	
Degenerativer Hirnprozeß	2	
Unbekannt	45	(33%)
Insgesamt	119	(88%)

Die Prozentzahlen beziehen sich auf das Gesamtkollektiv von 135 Fällen.

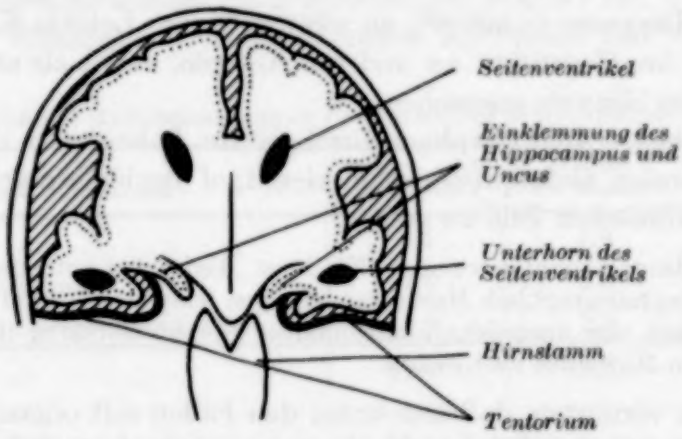


Abb. 1. Mechanismus der „hippocampal herniation" bei der Geburt (nach EARLE und Mitarbeiter)

2. Zweige der Aa. cerebri posterior, cerebri media und besonders der vorderen Chorioidalarterie, die den freien Rand des Tentoriums kreuzen und die medialen und basalen Teile des Temporallappens versorgen, sind so gelagert, daß eine Einklemmung des Hippocampus und Uncus zu einer Kompression dieser Arterien gegen

den freien Tentoriumsrand führt. Folge dieses Verschlusses ist eine Anoxämie der Verzweigungsgebiete dieser Gefäße (s. Abb. 1).

3. Durch Kompressionsversuche an Schädeln toter Neugeborener konnte dieser pathogenetische Mechanismus der Einklemmung reproduziert werden, wenn das Gehirn sofort danach eingefroren wurde; andernfalls war die Veränderung reversibel, was die Seltenheit solcher Befunde bei Routinenekropsien erklärt.

4. Die bei vielen der Patienten röntgenologisch nachweisbare Schädelasymmetrie mit Verkleinerung der Fossa temporalis, Hochstand des Felsenbeinkammes und Vergrößerung der Seitenventrikel auf der Seite des EEG-Herdes bzw. des atrophischen Temporallappens weist auf eine frühkindliche Läsion hin.

Die Einklemmung kann nach Meinung dieser Autoren auch klinisch inapparent verlaufen, und das mitunter vieljährige Intervall zwischen Einklemmung und Anfallsbeginn erklären sie — ebenso wie Gastaut — mit einer Reifung der epileptogenen Läsion.

Unter den postnatalen Cerebralschäden stehen die *postencephalitisch bzw. postmeningitisch* bedingten mit 11% an erster Stelle. Auch bei Gastaut, Gibbs u. Gibbs, Meyer-Mickeleit, Earle und Mitarbeiter, Jeras u. a. finden sich Zahlen in der gleichen Größenordnung, während die Entzündungen im Krankengut von Janz mit 2% erst an fünfter Stelle rangieren.

In unserem Kollektiv ist der Anteil der postencephalitisch bzw. -meningitisch bedingten psychomotorischen Epilepsien sicher nicht zu hoch gegriffen, da wir nur die Fälle hierunter subsummiert haben, bei denen die Erkrankung durch klinische Daten, insbesondere Liquorbefunde, belegt werden konnte.

In den meisten Erwachsenenkollektiven spielt das postnatale *Schädeltrauma* ätiologisch die Hauptrolle (Gastaut, Gibbs u. Gibbs, Meyer-Mickeleit, Janz). Bei Kindern steht es — vielleicht wegen der Schwierigkeit der Diagnose — mit 8% an zweiter Stelle. Leichte Kommotionen haben wir, im Gegensatz zu anderen Autoren, nicht als ausreichenden ätiologischen Hinweis angesehen.

Da wir keine Angiographien durchgeführt haben, war die Diagnose eines cerebralen Gefäßprozesses in den fünf beobachteten Fällen nur nach dem klinischen Bild zu stellen.

Lang u. Bettag konnten bei einem Kind mit „diencephal-autonomen Anfällen", das elektrencephalographisch Herdveränderungen temporo-occipital rechts zeigte, arteriographisch eine ausgedehnte angiomatöse Gefäßmißbildung im Bereich der fronto-basalen Mittellinie nachweisen.

Es ist zu vermuten, daß sich unter den Fällen mit organischen Hirnschäden unbekannter Ätiologie noch einige cerebrale Gefäßprozesse verbergen, die mit entsprechenden Untersuchungsmethoden hätten erfaßt werden können.

Lennox, Gastaut, Pitot u. Vigoroux sind der Meinung, daß *vorausgehende Infektkrämpfe* mit infektiösen Thrombosen oder sonstigen Gefäßprozessen im Temporalgebiet nicht selten den Ausgangspunkt für

eine spätere psychomotorische Epilepsie bilden. In unserem jetzigen Kollektiv ist die Zahl der Patienten mit vorausgehenden Infektkrämpfen (12 = 9%) kleiner als bei allen Anfallstypen zusammen (16% nach Bamberger u. Matthes). Außerdem ergaben die von Bamberger u. Matthes durchgeführten Nachuntersuchungen kindlicher Infektkrämpfe bei den Patienten mit späterer Epilepsie keine Bevorzugung des psychomotorischen Anfallstyps.

Tumoren als auslösende Ursache psychomotorischer Anfälle sind im Kindesalter selten. Wir fanden 2%, Jeras 4%, Niedermeyer 2%. Trotzdem ist der Prozentsatz an Tumoren etwa doppelt so groß wie bei allen kindlichen Epilepsieformen (Bamberger u. Matthes). Bei Erwachsenen schwanken die Angaben zwischen 6% (Janz, Meyer-Mickeleit) und 22% (Cavanagh und Mitarbeiter).

In unseren zwei Fällen handelt es sich einmal um einen ausgedehnten infiltrierend wachsenden Hemisphärentumor links, der mit 2½ Jahren die ersten psychomotorischen Anfälle hervorrief; der andere Patient hatte ein faustgroßes Oligodendrogliom, das auch den Temporallappen mit einbezog. Kasuistische Mitteilungen über Kinder mit Hirntumoren und psychomotorischen Anfällen finden sich bei Krayenbühl, Hirt u. Dumermuth, Weil und Mitarbeiter, Clements und Mitarbeitern, Falconer und Mitarbeitern, Cavanagh u. a.

Andere *progrediente cerebrale Erkrankungen*, wie degenerative Hirnprozesse, Speicherkrankheiten und Phakomatosen als Ursache psychomotorischer Anfälle spielen im Kindesalter ätiologisch praktisch keine Rolle.

Hereditätsverhältnisse

Wie Tabelle 2 zeigt, bildet die hereditäre Anfallsbereitschaft einen nicht zu unterschätzenden pathogenetischen Faktor. Ein Vergleich der hereditären Belastung psychomotorischer Epilepsien mit den anderen

Tabelle 2. *Hereditäre Anfallsbelastung in Prozent bei 135 psychomotorischen Epilepsien*

Art der Anfallsbelastung	Eltern und Geschwister	Weitere Verwandte	Insgesamt
Epilepsien	8,1	5,9	14,0
Gelegenheitskrämpfe	11,0	3,0	14,0
Epilepsie und Gelegenheitskrämpfe	2,9	2,3	5,2
Zusammen	22,0	11,2	33,2

Epilepsieformen zeigte in unserem Krankengut keine signifikanten Unterschiede. Die Zwillingsuntersuchungen von Lennox ergaben bei Monozygoten mit psychomotorischen Anfällen ohne Anhalt für erworbenen Hirnschaden eine Konkordanz von 38,5%, bei Dizygoten nur von 6,6%, ein Befund, der ebenfalls auf die Bedeutung einer genetischen Komponente hinweist.

Pathophysiologie und Pathologische Anatomie

Nach den bisherigen Forschungen sind die wesentlichen bei den psychomotorischen Anfällen beteiligten cerebralen Strukturen das sog. Rhinencephalon (primär olfaktorische Verbindungen und limbisches System nach Creutzfeld, McLean, Ule u. a.) und in geringerem Maße die Konvexität des Schläfenlappens. Die integrierende Stellung des Ammonshorns in diesem System ergibt sich aus seinen stark ausgeprägten efferenten, aber auch afferenten Beziehungen zum übrigen Rhinencephalon und dem Zwischenhirn. Hierbei ist die Tatsache bemerkenswert, daß die Krampfschwelle des Ammonshorns niedriger ist als die aller übrigen Hirngebiete.

Hinsichtlich der funktionellen Bedeutung darf nach den bisherigen Untersuchungen angenommen werden, daß dieses komplexe System ein höheres Koordinationszentrum psychischer und vegetativer Leistungen des Gehirns bildet. Hierbei sind die als wichtigstes Projektionsgebiet des Hippocampus angesehenen Corpora mamillaria für den normalen Ablauf mnestischer Leistungen notwendig, während die anderen Teilsysteme Beziehungen zu vegetativen Regulationen, affektiv-emotionalen Vorgängen und intellektuellen Leistungen aufweisen.

Die Hauptschwierigkeiten einer exakten Differenzierung der einzelnen Teilsysteme beruhen auf der Tatsache, daß im Gegensatz zu den relativ einfach gegliederten Repräsentationsfeldern des Gyrus prä- und postcentralis einzelne Teile des Schläfenlappens funktionell meistens das gesamte Rhinencephalon und einen großen Teil des Zwischenhirns miteinbeziehen. Damit sind einer exakten Analyse Grenzen gesetzt.

Für die Klinik ergibt sich hieraus die wichtige Konsequenz, daß das Anfallsbild und die EEG-Befunde nur selten einen sicheren Anhalt für den primären epileptogenen Focus liefern, da bei lokalen Entladungen andere Teile dieses Systems häufig aktiviert werden und sowohl die Anfallsphänomenologie als auch das hirnelektrische Bild mitbestimmen.

So ist es z. B. möglich, daß ein umschriebener temporo-basal sitzender epileptogener Focus u. U. elektrencephalographisch nicht erfaßbar ist; erst wenn er auf corticofugalen Bahnen subcorticale thalamo-reticuläre Hirnstammbezirke aktiviert, breiten sich die Entladungen dieser Strukturen auf efferenten Bahnen symmetrisch in den gesamten Cortex aus und verursachen einen klinischen Anfall. Draus resultiert wiederum ein Anfallsbild, das phänomenologisch nicht nur — oder überhaupt nicht — den Primärherd repräsentiert, und ein EEG-Befund, der eine primär centrencephale Störung vortäuscht (s. Abb. 2).

Schließlich liegt hierin die Hauptursache für die bunte Anfallssymptomatologie und die enge Verkoppelung psychischer, motorischer und vegetativer Phänomene, wie sie uns in den psychomotorischen Paroxysmen gegenübertreten. Alle Versuche, zu einer den anatomischen und pathophysiologischen Gegebenheiten gerecht werdenden klinischen Unterteilung der psychomotorischen Anfallsbilder zu gelangen (Gastaut

u. GASTAUT, STEVENS, JASPER u. KERSHMAN), sind bisher infolge der innigen funktionellen Verflechtung der einzelnen Teilsysteme unbefriedigend geblieben.

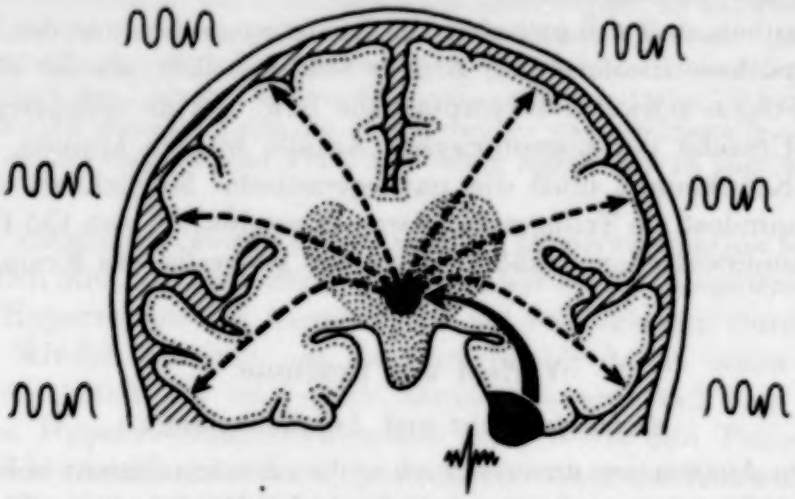


Abb. 2. Aktivierung des zentrencephalen Systems durch einen temporo-basal lokalisierten epileptogenen Focus (Näheres s. Text, Seite 672)

Vor der operativen Ära der psychomotorischen Epilepsien hatte SOMMER (1880) bei autoptischen Untersuchungen von Epileptikergehirnen sklerotische Veränderungen im Bereich des Ammonshorns und benachbarter Strukturen festgestellt. Dieser Befund (sog. Ammonshornsklerose) wurde in der Folge von zahlreichen Untersuchern bestätigt (SPIELMEYER; SCHOLZ; STAUDER, PENFIELD und Mitarbeiter; SCHARENBERG; SANO u. MALAMUD; CAVANAGH, FALCONER u. MEYER u. a.).

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen bestanden makroskopisch in der Regel in einer Atrophie mit Gelbfärbung und Gefäßarmut eines Gyrus bis zur Atrophie des ganzen Temporallappens und Teilen des benachbarten Cortex; sie waren also meistens recht diffus. Sklerotische Cortexgebiete fanden sich bevorzugt am basalen und medialen Teil des Temporallappens. Der Uncus und Gyrus hippocampi und Teile des ersten Temporalgyrus waren gewöhnlich mitbeteiligt. Histologisch zeigte sich eine fibröse Astrocytenvermehrung der grauen und weißen Substanz. Bei einem Teil der Fälle fanden sich kleine Angiome, Gefäßgeschwülste oder sonstige Tumoren verschiedenster histologischer Struktur, z. T. vom Temporallappen ausgehend, wie im Fall HIRT u. DUMERMUTH, oder den Schläfenlappen bzw. seine Projektionsbahnen mit einbeziehend.

Die Interpretation dieser pathologisch-anatomischen Veränderungen hinsichtlich ihrer Bedeutung für die psychomotorischen Anfälle haben zu völlig konträren Hypothesen geführt, die auch heute noch heftig umstritten sind. Während SPIELMEYER u. SCHOLZ diese Läsionen als Folge epileptischer Anfälle betrachten (Hypoxämie durch Gefäßspasmen), halten sie EARLE und Mitarbeiter für deren Ursache (s. S. 668). Mehrere Autoren (GASTAUT; LINDENBERG; CAVANAGH, FALCONER u. MEYER) sind

der Meinung, daß nicht nur das Geburtstrauma zu diesem Einklemmungsmechanismus führen kann, sondern zahlreiche andere Faktoren, die einen raschen Anstieg des Hirndrucks hervorrufen, wie z. B. postnatale Traumen, Encephalitiden usw.

Wir glauben, daß sich zwischen der Spielmeyerschen und der Penfieldschen Hypothese insofern eine Brücke schlagen läßt, als die hirnanatomischen Folgen schwerer Krampfanfälle bzw. Status epilepticus, ihrerseits die Ursache psychomotorischer Anfälle werden können. Auch in unserem Krankengut muß die pathogenetische Möglichkeit iktogener Noxen zumindest als Teilursache erwogen werden, da von 135 Patienten mit psychomotorischen Anfällen 66 vorher generalisierte Krampfanfälle hatten.

Verlauf und Prognose

Anfallsfrequenz und Anfallsrhythmik

Aus den Anamnesen unserer noch nicht oder insuffizient behandelten Patienten läßt sich entnehmen, daß die Anfallshäufigkeit im Kindesalter starken individuellen Schwankungen unterliegt.

Die Daten über die Anfallsfrequenz und -rhythmik nach der Aufnahme eines Patienten in unsere Beobachtungsreihe sind zwar an Hand der von uns verwendeten Anfallskalender recht genau, für diese Fragestellung jedoch unbrauchbar, da in allen Fällen eine antiepileptische Therapie eingeleitet wurde.

Die in Tabelle 3 angegebenen Zahlen beziehen sich jeweils auf eine mehrmonatige, seltener mehrjährige Beobachtungszeit durch die Eltern *vor* Therapiebeginn. In vielen Fällen wurde ein einmal begonnener Rhythmus über längere Zeit beibehalten, nicht selten kam es jedoch auch zu einem spontanen Rhythmuswechsel.

Tabelle 3. *Anfallshäufigkeit und -rhythmus bei 135 psychomotorischen Epilepsien*

Häufigkeit und Rhythmus	Zahl der Patienten
Täglich bzw. fast täglich	27
Ein- oder mehrmals wöchentlich	41
Periodisch in mehrwöchentlichen Abständen	22
Mehrmonatliche Abstände	5
Irreguläre Verteilung	40

Anfallsbegünstigende und -hemmende Faktoren

Wir haben die Angehörigen aller Patienten nach anfallsbegünstigenden Faktoren gefragt und während der ambulanten Untersuchung oder stationären Beobachtung ebenfalls darauf geachtet. Bei insgesamt 23 Patienten ließ sich auf diese Weise ein Zusammenhang mit emotionalen Momenten wahrscheinlich machen. Gespannte Erwartung, Angst, Aufregung oder Schreck spielten hierbei eine dominierende Rolle. In einigen

Fällen provozierte die Erregung bei der Exploration und neurologischen Untersuchung oder beim Setzen der Haube zum EEG den Anfall.

So erlitt ein 11jähriger Patient (Klaus W., Nr. 26) einen Ictus, als er aufgefordert wurde, genau zu erzählen, was er zu Beginn des Anfalls spüre. Er unterbrach plötzlich seinen Bericht und sagte: „Ich glaube, jetzt kommt's wieder!" Auf weitere Fragen antwortete er nicht mehr, sondern stand vom Stuhl auf, lief zur Türe, preßte die Hände gegen den Leib und machte Schluckbewegungen. Dabei blickte er hilflos um sich. Als nach ungefähr 1 min der Anfall vorüber war, schilderte er ausführlich die soeben erlebte epigastrische Aura. Der letzte Anfall war 14 Tage zuvor aufgetreten.

Auf die anfallsprovozierende Wirkung der Hyperventilation besonders in den Fällen mit „Pseudoabsencen" haben wir bereits hingewiesen; eine optimale Hyperventilation konnten wir bei 98 Patienten durchführen, 13 dieser Kinder bekamen im Zusammenhang damit einen psychomotorischen Anfall. Es ist jedoch bemerkenswert, daß eine Wiederholung des Hyperventilationsversuches nach 5—10 min Pause nur in zwei Fällen nochmals einen Anfall provozierte. Auch bei Kontrollen nach mehreren Wochen oder Monaten zeigte sich nicht immer das gleiche positive Ergebnis. Es ist hiernach zu vermuten, daß die Reduktion der Anfallsschwelle durch Hyperventilation bei psychomotorischen Anfällen im Gegensatz zu den pyknoleptischen Absencen recht inkonstant ist und wahrscheinlich noch von dem Hinzutreten unbekannter endogener Faktoren abhängt.

Die anfallsbegünstigende Wirkung des menstruellen Cyclus war in 8 von 23 Fällen evident. Während Meyer-Mickeleit die gleiche Beobachtung machte, billigt Janz der Menstruation keine wesentliche Rolle für das cyclische Auftreten von psychomotorischen Anfällen zu. Es ist interessant, daß bei drei Mädchen unseres Krankengutes die Paroxysmen bereits *vor* der Menarche (maximal 1½ Jahre) in vierwöchentlichen Intervallen auftraten und später an den Menstruationscyclus gebunden waren.

Wesentlich seltener war von unseren Patienten oder den Angehörigen etwas über *anfallshemmende Faktoren* zu erfahren. Einige ältere Kinder gaben an, durch kräftige Willensanspannung im Moment der Aura das Fortschreiten des Anfalls verhindern zu können, so z. B. wenn sie bei einer epigastrischen Aura kräftig preßten oder schluckten. Wir selbst konnten die Erfahrung einiger Angehöriger bestätigen, daß besonders zu Anfallsbeginn durch kräftige exogene Reize (lautes Anschreien, Rütteln oder Setzen von Schmerzreizen) bei manchen Patienten der Ictus unterbrochen werden konnte.

Efron berichtet über ein 6jähriges Kind, dessen psychomotorische Anfälle mit einer Adversivbewegung begannen. Die Mutter konnte den Anfall kupieren, wenn sie das Kind zu Beginn der Adversivbewegung kitzelte. Manchmal sistierte der Anfall bereits, wenn sich die Mutter zum Kitzeln näherte.

Angeregt durch die Untersuchungen von JANZ haben wir bei allen unseren Patienten besonders auf die anfallsfördernde oder -hemmende Wirkung der Schlaf-Wach-Periodik geachtet. Eine kleine Gruppe von 11 Patienten (8%) hatte die psychomotorischen Anfälle ausschließlich oder vorwiegend aus dem Schlaf, und zwar nach dem Einschlafen drei, vor dem Erwachen drei und ohne feste zeitliche Bindung an eine bestimmte Schlafphase fünf Kinder. Sechs Patienten erwachten — offenbar durch eine Aura — vor dem eigentlichen Anfall und riefen dann ihre Eltern, bei den anderen fünf erfolgte der Ictus direkt aus dem Schlaf. JANZ beobachtete, daß in seinem Erwachsenenkrankengut die psychomotorischen Paroxysmen bei $^1/_3$ der Patienten vorwiegend an den Schlaf gebunden waren.

Die Gruppe der Patienten, deren Anfälle ausschließlich oder vorwiegend an den Zustand des Wachens gekoppelt waren, umfaßte 80 Kinder (60%), bei den restlichen 44 Patienten (32%) bestand eine irreguläre Anfallsverteilung ohne sichere Dominanz hinsichtlich des Schlaf- oder Wachzustandes. In bezug auf die Anfallsintensität zeigte sich in Übereinstimmung mit JANZ, daß aus dem Schlaf in der Regel längerdauernde oder schwere Paroxysmen auftraten. Im Wachzustand war keine Bevorzugung eines bestimmten Anfallstyps zu erkennen. Einschränkend muß hierzu allerdings vermerkt werden, daß milde verlaufende Paroxysmen aus dem Schlaf von den Angehörigen sehr leicht übersehen bzw. überhört werden können, so daß wir in der Interpretation dieser Befunde zurückhaltend sein möchten. Insgesamt ist nach unseren Beobachtungen im Kindesalter der Schlaf-Wach-Periodik bei psychomotorischen Paroxysmen, abgesehen von wenigen Fällen, keine besondere Bedeutung im Rahmen der Anfallsförderung oder -hemmung zuzumessen.

Beziehungen zu Grand Mal

Grand Mal-Vorspiel. So wie alle übrigen Formen der kleinen epileptischen Anfälle weisen auch die psychomotorischen Paroxysmen enge Beziehungen zu generalisierten tonisch-klonischen Krämpfen bzw. Halbseitenkrämpfen auf. Untersuchen wir zunächst die den psychomotorischen Anfällen vorausgehenden großen Anfälle, so ergibt sich in unserem Kollektiv, daß bei 62 Kindern (46%) die Krankheit durch ein Grand Mal-Vorspiel eingeleitet wurde, und zwar durch Neugeborenenkrämpfe fünfmal, durch Grand Mal ohne fieberhaften Infekt 35mal, durch Grand Mal im Rahmen fieberhafter Infekte (außer zentralnervösen) zwölfmal und durch Grand Mal im Rahmen einer meningoencephalitischen Erkrankung zehnmal.

Das Intervall zwischen dem letzten Grand Mal und dem ersten psychomotorischen Anfall zeigt Tabelle 4, die Zahl der vorausgehenden großen Anfälle Tabelle 5. Es geht hieraus hervor, daß bei weit über der

Hälfte der Patienten das Intervall zwischen dem letzten Grand Mal und dem Beginn der psychomotorischen Anfälle weniger als 2 Jahre betrug; immerhin kann sich — wie in einem unserer Fälle mit geburtstraumatisch bedingten Neugeborenenkrämpfen — noch nach 11jähriger anfallsfreier Phase ein psychomotorisches Anfallsleiden entwickeln. Earle, Baldwin u. Penfield geben noch größere Intervalle an. Hinsichtlich der Anfallszahl ergibt sich, daß in der Regel mehrere große Anfälle vorausgingen, die in 8% der Fälle zeitlich dicht beieinander lagen (z. B. während einer fieberhaften Erkrankung). Unter den 18 Patienten mit mehr als 10 Grand Mal befanden sich 7 mit einem Status epilepticus (dreimal halbseitig).

Tabelle 4
Intervall zwischen letztem Grand Mal und erstem psychomotorischem Anfall

Intervall in Jahren	Zahl der Patienten
0—1	24
1—2	15
2—3	8
3—6	8
6	7

Tabelle 5. *Häufigkeit der Grand Mal vor dem ersten psychomotorischen Anfall*

Zahl der Grand Mal	Zahl der Patienten
1	13
2— 5	5
6—10	6
<10*	4
>10* bzw. Status	18

* Genaue Zahl unbekannt

Kombination mit Grand Mal. Bei 44 Patienten (32%) unseres Kollektivs lag eine Kombination mit großen Anfällen vor (16mal halbseitig oder mit konstanten fokalen Zeichen). Andere Autoren fanden bei Kindern 28% (Jeras) und 46% (Lennox), bei einem gemischten Krankengut 35% (Janz), 61% (Meyer-Mickleit) und 72% (Gibbs u. Gibbs). Offenbar nimmt mit höherem Alter die Zahl der kombinierten Erkrankungen zu.

Tabelle 6
Intervall vom 1. psychomotorischen Anfall bis zum Hinzutreten von Grand Mal

Zeitlicher Abstand in Jahren	Zahl der Fälle
0—1	4
1—2	1
2—3	1
3—4	5
4—6	3
6—8	2
8	2

Das Hinzutreten großer Anfälle erfolgte in unserem Kollektiv in sehr wechselnden Intervallen (s. Tabelle 6). Diese Zahlen entsprechen insofern nicht ganz den Verhältnissen von Spontanverläufen, als zumindest bei einem Teil unserer Patienten damit gerechnet werden darf, daß durch die antiepileptische Therapie der Ausbruch großer Anfälle verhindert werden konnte. Die Tabelle 6 zeigt, daß es in der Mehrzahl der Fälle noch nach dreijährigem Bestehen der psychomotorischen Anfälle zu einer Kombination mit Grand Mal kommen kann (maximal 11 Jahre); Janz beobachtete einen Fall, bei dem nach 18 Jahren Grand Mal hinzutraten.

Das Verhältnis zwischen der Häufigkeit der Grand Mal und der psychomotorischen Paroxysmen ist bei den kombinierten Formen in der Regel zugunsten der kleinen Anfälle verschoben. Bisweilen geht ein großer Anfall einer Serie psychomotorischer Paroxysmen voraus; aber auch das umgekehrte Verhalten konnten wir beobachten. Bei dem größten Teil der Patienten läßt sich allerdings in der zeitlichen Verknüpfung von Grand Mal und psychomotorischen Anfällen keine feste Regel aufstellen. Die Beobachtung von JANZ, daß die großen Anfälle vorwiegend aus dem Schlaf auftreten (66%), konnten wir in unserem Kollektiv nicht bestätigen. Selbst wenn man nur die zeitliche Bindung der ersten Grand Mal berücksichtigt, finden sich nur bei 11 Kindern (25%) nächtliche große Anfälle.

Verlaufsformen

So interessant eine Klassifizierung der psychomotorischen Anfälle nach elektrencephalographischen oder phänomenologischen Gesichtspunkten auch sein mag, die für die Praxis wichtigste Frage bleibt — abgesehen von der hier nicht zu erörternden Therapie — die Frage nach dem Verlauf und der Prognose. Die Beurteilung des Verlaufs psychomotorischer Epilepsien im Kindesalter wird durch zwei Tatsachen erheblich erschwert: 1. Im Schrifttum existieren bis heute keine Verlaufsstudien an einem größeren Kollektiv. 2. Längere Spontanverläufe lassen sich nur in Ausnahmefällen beobachten, da heute praktisch alle psychomotorischen Epilepsien relativ frühzeitig antiepileptisch behandelt werden. Damit tritt ein in seinem Einfluß auf den Spontanverlauf nur schwer abschätzbarer Faktor hinzu, der aus berechtigten Gründen nicht eliminiert werden kann.

Die Dauer der Anfallskrankheit unserer 135 psychomotorischen Epilepsien ist der Aufstellung in Tabelle 7 zu entnehmen; sie beträgt im Durchschnitt 7½ Jahre.

Tabelle 7
Krankheitsdauer von 135 psychomotorischen Epilepsien vom 1. Anfall an

Jahre	Zahl der Patienten
0— 3	31
3— 6	42
6— 9	30
9—12	19
12—15	13

Betrachtet man die Krankengeschichten der psychomotorischen Epilepsien unseres Kollektivs, so kristallisieren sich im wesentlichen drei Verlaufsformen heraus, die wir als 1. centrencencephale, 2. temporale und 3. multifokale Form bezeichnen. Die Begriffe sollen nicht ein bestimmtes Hirngebiet als pathologisch-anatomischen oder elektrophysiologischen Ausgangspunkt der Anfälle präjudizieren, sie bezeichnen lediglich diejenigen Strukturen, die an der Formung des klinischen Anfallsbildes und den elektrencephalographischen Verände-

rungen hauptsächlich (primär oder sekundär) beteiligt sind und gestaltend auf den Krankheitsverlauf einwirken.

Centrenencephale Form. Sie lag bei 24 unserer Patienten vor. Der Krankheitsbeginn liegt zwischen 5 und 11 Jahren, Mädchen sind häufiger betroffen als Buben (16:8). Das Anfallbild entspricht in der Regel einer mit oralen oder sonstigen Automatismen einhergehenden Absence („Pseudoabsence", GARSCHE; „temporale Absence", GASTAUT; „petit mal automatism", PENFIELD u. JASPER). Bei Erkrankungsbeginn ist oft eine phänomenologische Abtrennung von einfachen Absencen nicht möglich. Eine Aura fehlt in den meisten Fällen, für den Anfall besteht eine Amnesie. Die Anfälle treten täglich z. T. in großer Zahl auf, tageweise oder wochenlange spontane anfallsfreie Intervalle sind jedoch möglich.

Die neurologischen Befunde sind ebenso wie die luftencephalographischen normal oder zeigen nur leichte Abweichungen. Im EEG während des Anfalls — aber auch im Intervall — generalisierte spikes und waves (häufig 3/sec), Grundaktivität in etwa $^3/_4$ der Fälle zumindest zu Beginn der Erkrankung altersgemäß. Temporale oder sonstige fokale Veränderungen treten in der Regel erst nach längerer Krankheit auf. Durch Hyperventilation lassen sich die Paroxysmen bei vielen Patienten provozieren.

Psychisch sind die Kinder bei Erkrankungsbeginn in der Regel unauffällig (eine leichte Debilität fanden wir bei 4 Patienten). Die Ätiologie ist uneinheitlich; gröbere substantielle Hirnschädigungen finden sich jedoch nicht. Der hereditäre Faktor spielt keine größere Rolle als bei den übrigen Gruppen.

Große Anfälle als Vorläufer der Erkrankung treten ebenso häufig auf wie bei den übrigen Verlaufsformen; nicht selten kommen große Anfälle hinzu, allerdings spielen sie im Kindesalter nur ausnahmsweise eine dominierende Rolle. Häufiger als z. B. bei den Pyknolepsien kommt es im Verlauf dieser Erkrankung zu Wesensänderungen und Verhaltensstörungen, wobei eine Labilität in dem affektiv-emotionalen Bereich dominiert.

Temporale Form. Um Mißverständnissen vorzubeugen sei betont, daß der Ausdruck „temporal" nicht mit dem von JASPER und Mitarbeiter eingeführten elektrencephalographischen Begriff der Temporallappenepilepsie, den wir in der Einleitung näher definiert haben, synonym ist. Die temporale Form der psychomotorischen Epilepsie bildet mit 82 Patienten (61%) die größte der drei Gruppen.

Das Geschlechtsverhältnis ist in dieser Gruppe etwas nach den Mädchen verschoben (46:36), jedoch nicht so ausgeprägt wie in der ersten Gruppe. Der Erkrankungsbeginn zeigt keinen Altersgipfel. Die Anfälle werden in der Regel durch eine Aura eingeleitet, mitunter geht der Anfall nicht über dieses Stadium hinaus. Neben einer Bewußtseinstrübung sind die Anfälle durch Automatismen — bei älteren Kindern auch mit

Handlungscharakter — bestimmt und werden durch vegetative Begleitsymptome gefärbt. Eine tonische Komponente ist relativ häufig zu beobachten, z. T. unilateral oder in Form einer tonischen Adversivbewegung.

Die Anfallszahl wechselt von Fall zu Fall außerordentlich. Unsere Patienten mit periodisch auftretenden Paroxysmen gehören jedoch alle in diese Gruppe. Auch die Bindung der Anfälle an den Menstruationscyclus kommt hauptsächlich hier vor. Anfallsauslösung durch Hyperventilation ist im Gegensatz zur centrenencephalen Gruppe selten möglich. Im Intervall-EEG trifft man sehr häufig schon in jüngerem Alter temporale ein- oder doppelseitige Herdveränderungen, auch unspezifische Allgemeinstörungen sind häufiger als in der ersten Gruppe.

Neurologische Befunde finden sich selten (sechsmal), während immerhin in 19 Fällen Asymmetrien oder doppelseitige Erweiterungen des Ventrikelsystems nachzuweisen waren. Psychopathologisch stellt diese Gruppe den Hauptanteil der Enechetiker. Diese Wesenszüge entwickeln sich meist im Laufe der Erkrankung, manchmal sind sie auch mit einem zunehmenden intellektuellen Abbau verknüpft. Hier handelt es sich um ungünstige Verläufe, die auch durch Antiepileptica nicht aufzuhalten sind.

Die drei Kinder mit psychotischen Bildern (s. II. Mitteilung) gehören ebenfalls in die Gruppe der temporalen Formen. Insgesamt 27 Patienten waren auch nach längerer Beobachtungsdauer psychisch unauffällig geblieben, obwohl im EEG z. T. temporale Herdveränderungen nachweisbar waren. Es gelang uns bisher nicht, bestimmte klinische Kriterien dafür zu finden, daß die Erkrankung bei einem Patienten in dieser Gruppe einen benignen, bei einem anderen einen malignen Verlauf nimmt.

Multifokale Form. Für die letzte Gruppe von 29 Patienten (21%) sei zunächst eine Krankengeschichte zitiert.

Jürgen W., (10 J.) Nr. 37. Familienanamnese: Keine Anfallskrankheiten. Schwangerschaft und Geburtsverlauf normal. Psychomotorische Entwicklung in den ersten beiden Lebensjahren unauffällig. Mit 2 Jahren (Virus-)Encephalitis mit mehreren großen Anfällen. Nach ½jährigem Intervall Einsetzen des Anfallsleidens mit generalisierten und fokalen Krampfanfällen, vorwiegend nachts.

Mit 3 Jahren klinische Untersuchung mit folgenden Befunden: Intern o. B. Neurologisch geringe cerebellare Ataxie mit Pyramidenbahnzeichen rechts mehr als links (der Junge ist Linkshänder). Fundi o. B. Rö.: Schädel o. B. Im Luftencephalogramm Erweiterung und Verziehung des linken Seitenventrikels. Hirnpunktion links: Zustand nach entzündlichem Prozeß. Im EEG generalisierte langsame spikes- und waves-Ausbrüche bei verlangsamter Grundaktivität. Psychisch etwas erethisches Kind, Intelligenz an der unteren Normgrenze. Die antiepileptische Therapie verändert die Zahl der großen und fokalen Anfälle nicht wesentlich.

Mit 5 Jahren Hinzutreten von psychomotorischen Anfällen. Zunächst selten, dann häufiger, z. T. täglich mehrmals, auch nachts. Die Paroxysmen werden oft

durch eine unbestimmte Aura („Jetzt kommt's wieder!") eingeleitet. In ihrem Ablauf sind sie sehr wechselnd und teilweise weitgehend von vegetativen Symptomen geprägt, z. B.: plötzlicher Schüttelfrost mit Gänsehaut und Temperaturanstieg bis 39°, Tachykardie, leichte Benommenheit — Dauer 3 min, oder: flüchtiges, mehrere Minuten anhaltendes Exanthem im Kopf-, Hals- und Rumpfbereich ohne Bewußtseinsstörung, oder: tonischer kurzer Krampf mit leichter Cyanose und starkem Speichelfluß, oder: 1—2 min dauernder Verwirrungszustand, wobei der Patient ziellos umherläuft und unverständlich vor sich hin murmelt, oder: 10—15 min dauernder Anfall, bei dem er faucht, mit Armen und Beinen um sich schlägt und sich am Boden wälzt. Daneben Grand Mal und tonisch-klonische Halbseitenkrämpfe, teilweise links, teilweise auch rechts. EEG-Kontrolle mit 5 und 7 Jahren: dysrhythmische Grundaktivität, paroxysmale ϑ-Ausbrüche, multiple epileptogene Foci. Mit 10 Jahren hat der Junge immer noch die oben beschriebenen Paroxysmen. Unter der Therapie ist er maximal 3 Wochen anfallsfrei.

Psychisch: intellektuell nur sehr langsame Weiterentwicklung (IQ jetzt 65), der Hilfsschulbesuch muß wegen der Anfälle unterbrochen werden. Im Wesen ist das Kind meist teilnahmslos und stumpf, zeitweise gereizt, quengelig oder aggressiv.

Wenn auch nicht bei allen 29 Patienten ein so ungünstiger Verlauf zu verzeichnen war, so stimmen die klinischen Bilder doch in vielen Punkten überein. Der Erkrankungsbeginn liegt meist im Vorschulalter, Buben sind stärker betroffen als Mädchen (18:11). Die Anfälle sind auch beim einzelnen Patienten äußerst polymorph und irregulär verteilt. In der Regel sind sie mit anderen Anfallsformen wie Grand Mal, fokalen Anfällen oder Myokloni kombiniert. Die großen Anfälle können hierbei zeitweise im Vordergrund stehen.

Der Hauptanteil neurologischer und luftencephalographischer Befunde wird von dieser Gruppe gestellt, so daß diffus atrophische oder hemiatrophische frühkindliche Hirnprozesse als organische Grundlage des Anfallsleidens angenommen werden können. Auch in der intellektuellen Entwicklung liegen die meisten dieser Patienten unter dem Niveau; im Verhalten herrscht im Kleinkindesalter und frühen Schulalter das erethisch-hyperkinetische Syndrom vor, später kann sich ein gemischtes psychopathologisches Bild entwickeln oder der Übergang in das enechetische Syndrom erfolgen.

Das EEG zeigt häufig eine abnorme Grundaktivität, die durch generalisierte oder fokale Krampfpotentiale oder Herde langsamer Wellen unterbrochen wird, wobei besonders die formale und lokalisatorische Inkonstanz der Herdveränderungen beim einzelnen Patienten auffällt.

Es muß betont werden, daß neben den für die einzelnen Verlaufsformen typischen Fällen auch Übergangsformen existieren, deren Einordnung in eine der Gruppen weitgehend im Ermessen des Untersuchers liegt; das gilt besonders für die zweite und dritte Verlaufsform. Die drei Gruppen bilden keine nosologischen Einheiten, sie müssen vielmehr als klinische Schwerpunkte aufgefaßt werden, wobei nicht ein Einzelbefund wie EEG, Anfallsphänomenologie, zeitliche Bindung der Anfälle usw. ausschlaggebend ist, sondern das klinische Gesamtbild.

Zusammenfassung

1. Grundlage der Untersuchung bilden 135 psychomotorische Epilepsien, die während eines Zeitraumes von 8 Jahren in der Heidelberger Kinderklinik und ihrer Ambulanz für Anfallskranke diagnostiziert wurden.

Mit einer Häufigkeit von 21% sind die psychomotorischen Anfälle nicht seltener als beispielsweise die für das Kindesalter charakteristischen Propulsiv-Petit Mal oder die Pyknolepsien. Auf die einzelnen Altersstufen bezogen nimmt der prozentuale Anteil der psychomotorischen Anfälle an allen Anfallsformen gegen die Pubertät hin zu. Bei reinen psychomotorischen Epilepsien überwiegt das weibliche Geschlecht, bei Kombinationen mit Grand Mal das männliche. Die psychomotorischen Anfälle weisen keinen Altersgipfel auf, setzen jedoch nicht vor dem 2. Lebensjahr ein bzw. sind nicht mit genügender Sicherheit zu diagnostizieren.

2. Die Polymorphie der klinischen Anfallsbilder wird durch zahlreiche Anfallsbeobachtungen belegt. Den Automatismen und vegetativen Symptomen kommt eine besondere Bedeutung zu, da sie zusammen mit der oneiroiden Bewußtseinsstörung in den meisten Fällen das klinische Erscheinungsbild prägen. Die Häufigkeit der einzelnen Aura- und Anfallssymptome ist aus einer statistischen Symptomanalyse von 224 meist vom Autor beobachteten Anfällen ersichtlich.

3. Häufiger als andere Epileptiker zeigen die Patienten mit psychomotorischen Anfällen konstitutionelle Abwegigkeiten (dysplastischer Habitus). Neurologische Befunde liegen nur bei 14% der Patienten vor, grobe neurologische Ausfälle sind selten. Während die Röntgenaufnahmen des Schädels im Kindesalter wenig aufschlußreich sind, finden sich bei 81% der pneuencephalographisch untersuchten Patienten abnorme Befunde, wobei die Häufung von Halbseitenbefunden auf fokale, organische Hirnschäden hinweißt.

4. Besondere Bedeutung für die Diagnose und Pathophysiologie der psychomotorischen Epilepsien besitzt die Elektrencephalographie. Im vorliegenden Kollektiv wurden 600 EEG abgeleitet (bei 88% der Fälle mehr als ein EEG, bei 25% mehr als sechs EEG). Im Intervall-EEG fällt der hohe Anteil von Herdveränderungen auf (89,6%); nur 3,7% der Kinder haben eine normale Kurve, der Rest zeigt Allgemeinveränderungen. Unter den Herdveränderungen stehen die uni- oder bitemporalen Foci mit 81% im Vordergrund. Nach einem Überblick über die Leistungsfähigkeit verschiedener Stimulationsmethoden für die Aktivierung oder Provokation von Herdbefunden bzw. für die Auslösung klinischer Anfälle werden die Phänomene der Fokalisation, Focusmigration, Focusmetamorphose, Focusregression und Focusgeneralisation am Modell der psychomotorischen Anfälle besprochen. Das Anfalls-EEG der psychomotorischen Paroxysmen, das bei 31 Kindern studiert werden konnte,

bietet nicht, wie zunächst von LENNOX angenommen wurde, ein uniformes Bild, sondern läßt im wesentlichen die folgenden sechs durch charakteristische Kurven belegten Typen erkennen: a) generalisierte langsame und steile Aktivität, b) generalisierte, bilateral synchrone 3/sec spikes und waves, c) fokale bzw. fokal beginnende langsame Aktivität, d) fokale bzw. fokal beginnende rasche niedrige Aktivität, e) keine Änderung des Kurvenbildes.

5. Seit der Verbesserung der medikamentösen Anfallsprophylaxe sind auch bei den psychomotorischen Epilepsien die psychischen Veränderungen vom ärztlich-sozialen Standpunkt von größter Bedeutung. Unter den psychischen Dauerveränderungen liegen die Intelligenzdefekte mit 31% etwa in der gleichen Größenordnung wie bei den Epilepsieformen mit Grand Mal oder fokalen Anfällen. Hinsichtlich der Wesensänderungen fällt jedoch der relativ hohe Anteil (32%) enechetischer Formen auf, deren Ursachen diskutiert werden. Episodische psychische Störungen äußern sich bei psychomotorischen Epilepsien am häufigsten in Form von Verstimmungszuständen, die bei manchen Patienten in einem antagonistischen Verhältnis zu den Anfällen stehen. Produktive, schizoide Psychosen bzw. endogen depressive Psychosen konnten bei drei Kindern beobachtet werden.

6. Die familiäre Epilepsiebelastung liegt bei psychomotorischen Epilepsien mit 14% in der gleichen Größenordnung wie bei den übrigen Epilepsieformen, obwohl bei 88% aller Patienten eine organische Hirnschädigung gesichert oder wahrscheinlich gemacht werden konnte. Ätiologisch lassen sich 23% der Hirnläsionen auf ein cerebrales Geburtstrauma zurückführen, in 33% war die Ursache des Cerebralschadens nicht zu klären. Die zum Verständnis der klinischen und elektrencephalographischen Befunde erforderlichen pathophysiologischen und pathologisch-anatomischer Erkenntnisse werden kurz besprochen.

7. Die durchschnittliche Dauer der Anfallserkrankung beträgt in dem bearbeiteten Kollektiv 7½ Jahre. Die Anfallsfrequenz ist von der Intensität der Paroxysmen abhängig. Kurzdauernde und milde Paroxysmen können im Schulalter in pyknoleptischer Häufung auftreten, während zwischen komplexeren und schwereren tonisch verlaufenden Anfällen in der Regel mehrwöchentliche oder mehrmonatliche Intervalle liegen.

8. Als anfallsbegünstigende Faktoren kommen vor allem Spannungs-, Angst- und Erwartungssituationen in Betracht; auch die hormonelle Umstellung im Rahmen des Menstruationscyclus vermag bei manchen Patienten die Paroxysmen zu provozieren. Die positiven Ergebnisse der Hyperventilation sind wesentlich inkonstanter als bei den Absencen. Anfallshemmend wirken Willensanspannung oder kräftige exogene Reize. Die Schlaf-Wachperiode besitzt im Kindesalter keinen besonderen anfallsfördernden oder -hemmenden Effekt.

9. Bei 46% der Patienten wurde die Erkrankung durch ein Grand Mal-Vorspiel eingeleitet. Eine Kombination psychomotorischer Anfälle mit Grand Mal besteht bei 32%.

10. Abschließend werden drei verschiedene Verlaufsformen psychomotorischer Epilepsien besprochen, für die folgende Bezeichnungen vorgeschlagen werden: a) centrencephale Form, b) temporale Form und c) multifokale Form. Sie lassen sich in ihrem klinischen und elektrophysiologischen Gesamtbild voneinander abgrenzen und erlauben gewisse prognostische Schlüsse.

Literatur

Bamberger, Ph., u. A. Matthes: Anfälle im Kindesalter. Basel-New York: Karger 1959.

Cavanagh, J. B.: Brain **81**, 389 (1958).

— and A. Meyer: Brit. med. J. **1956**, 1403.

— M. A. Falconer and A. Meyer: Some pathogenetic problems of temporal epilepsy. Temporal lobe epilepsy, pp. 140. Springfield (Ill.): Thomas Publ. 1958.

Clements, B. G., J. W. Bossard and R. G. Bickford: Electroenceph. clin. Neurophysiol. **9**, 571 (1957).

Creutzfeld, O.: Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. **77**, 163 (1956).

Earle, K. M., M. Baldwin and W. Penfield: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **69**, 27 (1953).

Falconer, M. A., D. A. Pond, A. Meyer and A. L. Woolf: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. **16**, 234 (1953).

Garsche, R.: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **9**, 228 (1958).

— u. Th. Schönfelder: Arch. Kinderheilk. **148**, 241 (1954).

Gastaut, H.: Epilepsia (Boston) **2**, 59 (1953).

— et Y. Gastaut: Rev. Oto-neuro-ophthal. **23**, 257 (1951).

Gibbs, F. A., and E. L. Gibbs: Atlas of Elektroencephalography, Vol. II: Epilepsy, pp. 162—171. Cambridge (Mass.): Addison-Wesley Press Inc. 1952.

Glaser, G. H., and M. S. Dixon: Neurology (Minneap.) **6**, 646 (1956).

Hirt, H. R., u. G. Dumermuth: Helv. paediat. Acta **14**, 184 (1959).

Janz, D.: Die Petit Mal Epilepsien. Habilitationsschrift, Heidelberg 1955.

Jasper, H., and J. Kershman: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **45**, 903 (1941).

Jeras, J.: Temporallappenepilepsie bei Kindern. Vortrag, Deutsche EEG-Gesellschaft, München 1959.

Krayenbühl, H.: Dtsch. med. Wschr. **39**, 1177 (1956).

Lennox, W. G.: Epilepsy and related disorders. Boston-Toronto: Little, Brown and Comp. 1960.

Lindenberg, R.: J. Neuropath. exp. Neurol. **14**, 223 (1955).

MacLean, P. D.: J. Neurosurg. **11**, 29 (1954).

Meyer, A.: Hippocampal Lesions in Epilepsy, p. 301—315 in: Modern Trends in Neurology (2nd series), ed. by D. Williams. New York: Paul Hoeber Inc., Medical Book Dep. of Harper & Brothers 1957.

— A. Falconer and E. Beck: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. **17**, 276 (1954).

Meyer-Mickeleit, R. W.: Nervenarzt **24**, 331 (1953).

Niedermeyer, E.: Acta neurochir. (Wien) **5**, 25 (1957).
Penfield, W., and H. Jasper: Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. Boston: Little, Brown & Co. 1954.
Sano, K., and N. Malamud: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **70**, 40 (1953).
Scharenberg, K.: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **77**, 595 (1957).
Scholz, W.: Die Krampfschädigungen des Gehirns. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
Sommer, W.: Arch. Psychiat. **10**, 631 (1880).
Spielmeyer, W.: Z. ges. Neurol. Psychiat. **109**, 501 (1927).
Stauder, K. H.: Arch. Psychiat. **104**, 181 (1936).
Stevens, J. R.: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **77**, 227 (1957).
Ule, G.: Fortschr. Neurol. Psychiat. **22**, 510 (1954).
Weil, A. A., W. A. Nosik and N. Demmy: Electroenceph. clin. Neurophysiol. **10**, 186 (1958).

Privatdozent Dr. Ansgar Matthes, Universitäts-Kinderklinik, Heidelberg

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 686—694 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Wien (Vorstand: Prof. Dr. K. KUNDRATITZ) und der Psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik Wien (Vorstand: Prof. Dr. HANS HOFF)

Diagnostische Beurteilung eines familiären spastischen Syndroms*

Von

W. SLUGA, H. TSCHABITSCHER und E. ZWEYMÜLLER

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 16. Juni 1961)

In der Fülle der zur klinischen Beobachtung gelangenden degenerativen Systemerkrankungen stellen reine spastische Syndrome relativ seltene Leiden dar. Spastische Syndrome im Rahmen oder im Beginn kombinierter Systemerkrankungen mit charakteristischer Bevorzugung motorischer Leitungsbahnen und Kerne sind in einer großen Zahl von klinischen Beobachtungen veröffentlicht worden, wobei erbbiologische Überlegungen oder die Möglichkeit, klinische Bilder pathologisch-anatomischen Befunden gegenüberzustellen, diese Publikationen anregten. Zweifellos stellt die klinische Beschreibung — wenn auch mit den ihr zur Verfügung stehenden Hilfsmethoden — keine den pathologisch-anatomischen Untersuchungsbefunden hinsichtlich Objektivität und Exaktheit in Lokalisation und Artdiagnose vergleichbare wissenschaftliche Demonstration dar. Dennoch ist es insbesonders die klinische Forschung, die die Erfassung degenerativer Krankheitsbilder in pathologisch-anatomischer Hinsicht ermöglichte, wobei erbliche Zusammenhänge in Familienbeobachtungen und Konstitutionsforschung oft richtungweisende Untersuchungsmotive abgaben. Es steht heute fest, daß in der Gegenüberstellung der klinisch-neurologischen Untersuchungsergebnisse mit den jeweiligen pathologisch-anatomischen Substraten jener Fälle, letztere oft weit über die klinische Symptomatik hinausgehende Veränderungen zeigen, so daß die „Reinheit" einer klinischen Symptomatik in der histopathologischen Befundung nur selten aufrechtzuerhalten ist. So gelingt es immer mehr, die fließenden Übergänge degenerativer zentral-nervöser Erkrankungen nachzuweisen, deren klinisches Bild eine exakt umschriebene Strukturveränderung erwarten ließe, so daß es lediglich möglich ist, die Bevorzugung bestimmter Leitungsbahnen und Abschnitte des Zentral-

[1] Demonstration in der Gesellschaft für Kinderheilkunde in Wien am 13. Dezember 1960.

nervensystems in histopathologischer Sicht zu betonen, die in der Regel der klinischen Lokalisation des degenerativen Prozesses entsprechen.

In der klinischen Beobachtung fanden spastische Syndrome relativ frühzeitig Beachtung und die Bezeichnung „spastische Spinalparalyse" findet auch heute noch für ein Pyramidenbahnsyndrom Verwendung, dessen erste Beschreibung durch CHARCOT u. ERB auf das Jahr 1875 zurückgeht. STRÜMPELL beschrieb 1886 familiäres Vorkommen paraspastischer Symptomenbilder und sprach von einer möglichen „endogenen" Natur des Leidens im Gegensatz zu ähnlichen Erkrankungen exogener Verursachung. Es folgen nun eine Anzahl von Fall- bzw. Familienbeschreibungen, in denen die Heredität spastischer Syndrome außer Zweifel steht, die jedoch bei kritischer klinischer Betrachtung die Kombination mit Ausfällen anderer nervöser Strukturen zeigten und somit schon im klinischen Aspekt nicht mehr der von STRÜMPELL postulierten essentiellen genuinen spastischen Spinalparalyse entsprechen. Hinweise auf den Erbgang spastischer Syndrome erfolgten ferner durch die Veröffentlichung der Nachkommentafel einer Familie unter dem Pseudonym „Sonntag" durch BREMER im Jahre 1922, in der das spastische Syndrom sich über fünf Generationen erstreckte, wobei hier Dominanz des Erbganges vorlag, vom gleichen Autor aber auch auf die Möglichkeit recessiver Vererbung hingewiesen wurde.

Veranlassung dieser Demonstration ist die Aufnahme eines $2\frac{1}{3}$ Jahre alten Mädchens in die Wiener Universitäts-Kinderklinik, das auf Grund des klinischen Befundes an einer spastischen Diplegie litt, die in Voruntersuchungen auch als „Littlesche Krankheit" angesprochen wurde.

Fall 1. M. T., ♀, $2\frac{1}{3}$ Jahre, wurde als erstes Kind nach unauffälliger Gravidität geboren. Die Geburt erfolgte rechtzeitig und ohne Kunsthilfe. Das Geburtsgewicht des Kindes betrug 3,4 kg, Länge 56 cm. Die ersten Zähne mit $4\frac{1}{2}$ Monaten, erstes Sprechen mit 15 Monaten. Bereits mit etwa 8 Monaten, als das Kind am Boden zu kriechen begann, fiel den Eltern auf, daß beide Beine wenig bewegt und meist flach auf dem Boden nachgezogen wurden. Als das Kind wenig später im Bett aufzustehen versuchte, gelang dies nur schwierig, wobei eine leichte Spitzfußstellung, besonders aber eine Innenrotation und Hebung des lateralen Fußrandes auffiel. Mit 18 Monaten unternahm das Kind erste Gehversuche, die jedoch auch mit kräftiger Unterstützung und später auch mit der Möglichkeit sich anzuhalten, wenig erfolgreich waren. Der Gang war dabei langsam, offensichtlich mühsam und zeigte bei der genannten Spitzfußknickung eine starke Adduktion der Oberschenkel, wodurch ein leichter Scherengang bedingt war. Diese Störung veranlaßte die Eltern, das Kind ärztlichen Untersuchungen zuzuführen, in deren Folge es im Oktober 1960 in die Universitäts-Kinderklinik aufgenommen wurde.

Die klinische Untersuchung zeigt ein körperlich altersmäßig gut entwickeltes Kind, das neurologisch im Bereich der Hirnnerven und des Kopfes normale Befunde aufweist. An der oberen Extremität sind Kraft, Tonus und Motilität o. B., die Reflexe gut auslösbar. BDR auslösbar. An der unteren Extremität ist die Motilität im gesamten Extremitätenbereich, vor allem aber distal, herabgesetzt, die Kraft beiderseits vermindert; es finden sich jedoch keine Atrophien. Der Tonus ist spastisch

erhöht. Besonders bei Spreizversuch der Beine findet sich ein kaum überwindbarer federnder Widerstand, der durch einen Adduktorenspasmus bedingt ist. Die Reflexe sind gesteigert, Pyramidenzeichen sind auslösbar. Gang spastisch paretisch mit Überkreuzungstendenz der Beine im Sinne eines Scherenganges. Keine cerebellaren Zeichen, keine Sensibilitätsausfälle.

Heilpädagogisch läßt sich ein altersentsprechender Kontakt herstellen. Das Kind ist interessiert, ausdauernd und verständig. Begriffsbildung und Sprachkenntnisse sind entsprechend. Es ergibt sich — von den durch den motorischen Ausfall bedingten Hemmungen und Reaktionen abgesehen — ein altersentsprechendes Entwicklungsprofil.

Auf Grund des klinischen Befundes besteht eine spastische Diplegie, für deren Genese sich aus der Anamnese des Kindes keine Anhaltspunkte fanden, insbesonders keine Hinweise für eine Embryopathie, intrauterine bzw. perinatale Cerebralschädigung.

An *Hilfsbefunden* wurden erhoben: *Fundi* o. B. *Schädelröntgen:* Große Schädelkapsel, normales Innenrelief, keine Zeichen intrakranieller Drucksteigerung oder Verkalkungen. *Wa.R.* und *Nelsontest:* negativ. *EEG:* in Ruhe und Schlaf im Rahmen der altersgemäßen Norm. *EMG:* Musculus quadriceps: Zeichen von Spastizität. Keine Zeichen einer Vorderhornzelläsion. *Liquor:* 14/3 Zellen, *Liquor-Elektrophorese:* Vorfraktion: 7,1 rel-%, Albumine: 35,0 rel-%, α_1-Globuline: 10,2 rel-%, α_2-Globuline: 8,6 rel-%, β-Globuline: 18,7 rel-% (Erhöhung der β-Globulinfraktion), τ-Fraktion: 7,3 rel-%, γ-Globuline: 13,0 rel-%, Gesamteiweiß: 26 mg-%. *Orthopädischer Befund:* spastische Paraplegie mit Kniebeugekontraktur und Scherengang, Spreizhemmung.

Aus den am Kinde gewonnenen Untersuchungsergebnissen allein war somit keine befriedigende Klärung der Erkrankung möglich. Die Familienanamnese ergab nun einen anderen Aspekt hinsichtlich der Genese des paraspastischen Syndroms, der eine diagnostische Klärung des Falles nahelegte (Abb. 1).

Fall 2. L. T., 27 Jahre alt, Vater von M. T., ist in frühkindlicher Entwicklung und Vorgeschichte bis zum 17. Lebensjahr unauffällig. Zu diesem Zeitpunkt bemerkte er bei längerem Gehen Spannungen in den proximalen Beinmuskeln links mehr als rechts, leichtere Ermüdbarkeit, später Schwäche, Schwierigkeit, die Beine vom Boden abzuheben. Diese Beschwerden nahmen im Laufe der Jahre stetig zu, es traten bei bestimmten Fuß- und Beinhaltungen klonische Zuckungen auf. Die Beschwerden verschlechtern sich in der Kälte.

Neurologisch: Hirnnerven und obere Extremitäten unauffällig. BDR und CR auslösbar. Untere Extremitäten: Die Beine sind im Gegensatz zur eher athletischen Konstitution des Patienten vielleicht etwas grazil, zeigen jedoch keine lokalisierbaren Atrophien. Es besteht eine starke Adduktionstendenz der Oberschenkel. Der Tonus ist federnd und spastisch erhöht, Kraft und Motilität sind distal mehr als proximal vermindert, die Reflexe stark gesteigert, der Gang spastisch paretisch, Pyramidenzeichen auslösbar. Sensibilität o. B., keine Blasenstörungen, keine cerebellaren Zeichen.

Hilfsbefunde: Schädelröntgen: unauffällig. *Röntgen der gesamten Wirbelsäule:* keine besonderen Auffälligkeiten. *Augenbefund:* Fundus normalis o. u., Emmetropie. *Wa.R.* im Serum: negativ. *EEG:* leicht abnorm; Dysrhythmie mäßigen Grades. *Wa.R.* im Liquor: negativ. *Liquorbefund:* Pandy +, N. A. +, Brandberg 38 mg-%, 12/3 Zellen. Mastix und Goldsol negativ. *Myelographie:* freie Passage des Kontrastmittels (Pantopaques) vom Duraendsack bis in die Cysterna cerebello-medullaris

und zurück. *EMG:* (Musculus deltoideus links, Musculus quadriceps femoris links) das Elektromyogramm spricht im Sinne einer Spastizität. Zeichen einer Vorderhornzelläsion nicht feststellbar. *Liquor-Elektrophorese:* Erhöhung des Gesamteiweißes auf 38 mg-%, sonst unauffällig. *Serum-Elektrophorese:* unauffällig. γ-Quotient 0,35.

Fall 3. R. T., 46 Jahre alt. Mutter des Vaters L. T. und Großmutter der Patientin M. T. Frühkindliche Entwicklung und Vorgeschichte unauffällig. In ihrer Jugend

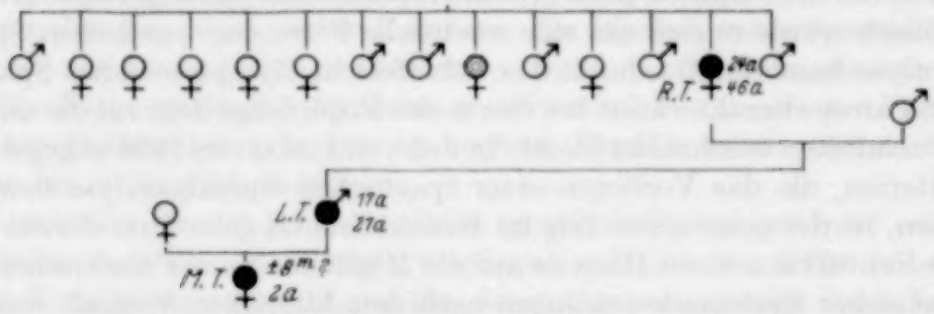


Abb. 1. Stammtafel der Familie T. Das spastische Syndrom betrifft 3 aufeinanderfolgende Generationen. Die obenstehende Zahl gibt das Manifestationsalter der Erkrankung an, die untenstehende Zahl das Alter der einzelnen Erkrankten zum Zeitpunkt der gleichzeitigen Beobachtung. In der Geschwisterreihe der Großmutter R. T. verstarb eine Schwester an „zunehmender Versteifung" der Beine; sie sei in den letzten Lebensjahren bettlägerig gewesen. Nähere Daten über die Erkrankung dieser Schwester konnten wir nicht erheben

war die Patientin ein etwas schwermütiger, eher kontaktarmer Mensch. Im 24. Lebensjahr bemerkte sie eine zunehmende Steifigkeit in den Beinen, das Gefühl von Schwere und Widerstand bei Bewegungen, das zuerst im rechten, später auch im linken Bein auffiel. Der Gang der Patientin wurde langsamer und es kam zu einer progredienten Verminderung der Kraft und Motilität in beiden Beinen. Die Beschwerden verstärkten sich in der Kälte. Seit 4—5 Jahren ist der Gang nur mit Stockhilfe möglich, die Arme sind subjektiv frei.

Neurologisch. Hirnnerven: Masseterreflex vielleicht etwas lebhaft. Obere Extremität: Kraft, Tonus, Motilität regelrecht, Reflexe sehr lebhaft, fraglich leicht gesteigert. Knipsreflex beiderseits. BDR auslösbar. An der unteren Extremität findet sich bei starker Adduktion der Oberschenkel eine leichte Beugestellung im Knie, keine Atrophien; der Tonus ist spastisch erhöht, Kraft und Motilität stark vermindert, die Reflexe subklonisch bis klonisch, Pyramidenzeichen auslösbar. Gang paraspastisch und etwas vornübergeneigt. Sensibilität o. B., keine cerebellaren Zeichen, keine Blasenstörungen.

Hilfsbefunde: Schädelröntgen: unauffällig, *Röntgen der gesamten Wirbelsäule:* spondylarthrotische Veränderungen, ansonsten unauffällig. *Augenbefund:* in allen Abschnitten o. B. *EEG:* leicht abnorm mit generalisierten Dysrhythmien. *Wa.R.* im Serum: negativ. *Liquorbefund:* Pandy +, N. A. +, Brandberg 38 mg-%, 15/3 Zellen. *Wa. R.* negativ. Mastix und Goldsol negativ. *Myelographie:* freie Passage des Kontrastmittels (Pantopaques) vom Duraendsack bis in die Cysterna cerebello-medullaris und zurück. *Elektromyogramm:* (Musculus deltoideus links, Musculus quadriceps femoris links) das EMG läßt deutlich die Zeichen der Spastizität erkennen. Zeichen einer Vorderhornzelläsion oder einer axonalen oder myogenen Läsion konnten nicht beobachtet werden. *Liquor-Elektrophorese:* Erhöhung des Gesamteiweißes auf 38 mg-%, sonst unauffällig. *Serum-Elektrophorese:* unauffällig. γ-Quotient 0,39.

Die Durchuntersuchung des *Vaters* und der *Großmutter*, väterlicherseits, der Patientin M. T. ergaben auf Grund der erhobenen Befunde

keine faßbare exogene Ursache des chronisch progredienten Leidens, das seiner Klinik entsprechend dem Syndrom der spastischen Spinalparalyse zugeordnet werden muß.

Somit fand sich bei allen drei Patienten ein klinisches Bild, welches durch beiderseitige spastische Symptome als Ausdruck einer bilateralen Pyramidenbahnerkrankung angesehen werden muß, wobei das familiäre Auftreten die Diagnose einer genuinen spastischen Spinalparalyse erlaubt. Klinisch würde es sich um eine essentielle Form der spastischen Spinalparalyse handeln, die durch das Schaffersche Symptomenduo Spasmus und Parese charakterisiert ist, das in der Regel lange Zeit auf die unteren Extremitäten beschränkt bleibt. In den von Schaffer 1936 angegebenen Kriterien, die das Vorliegen einer spastischen Spinalparalyse beweisen sollen, ist der progressive Zug im Krankheitsbild gefordert. Bereits 1904 gab Strümpell einen Hinweis auf die Möglichkeit einer Unterscheidung spastischer Systemerkrankungen nach dem klinischen Verlauf, wobei er sich auf die Untergruppe der kindlichen im 3.—8. Lebensjahr auftretenden Formen bezog und diese in differentialdiagnostischer Betrachtung zu angeborenen Entwicklungsstörungen, die ebenfalls in Form paraspastischer Bilder auftreten, abzugrenzen erwog. Hohmann beschrieb 1957 eine erbliche spastische Paraparese der Beine bei mehreren Familienangehörigen, die zwei Generationen betraf. Entscheidend für die Sonderstellung dieser Fälle ist das offensichtliche Fehlen jeglicher Progredienz des Leidens sowie das frühe Auftreten, das an den Littleschen Symptomenkomplex denken ließ. Gemeinsam mit der genuinen spastischen Spinalparalyse hingegen war der Faktor der Heredität. Für die klinisch-therapeutischen Konsequenzen erscheint bei diesen frühkindlichen Manifestationen, die von Hohmann als „Paraplegia spastica infantilis hereditaria" bezeichnet wurden, das stationäre Bild der Fälle besonders erwähnenswert, das eine Abgrenzung zur familiären progressiven spastischen Spinalparalyse zuließe.

Der erste Eindruck einer solchen Unterscheidung innerhalb eines heredo-degenerativen Syndroms erscheint — von dem sich für die Rehabilitation ergebenden Konsequenzen abgesehen — wenig fruchtbar. Bereits Hohmann wies in seiner theoretischen Erörterung zu seiner kasuistischen Arbeit auf ein Moment hin, das wir als entscheidendes Faktum besonders betont wissen wollen und das eine Parallele in der Gruppe der Vorderhornzellerkrankungen des Kindesalters findet: Bei den Pyramidenbahnen eines in den ersten Lebensphasen stehenden Kindes handelt es sich um ein funktionell und auch anatomisch anders geartetes System als bei den corticospinalen Bahnen eines z. B. im 3. oder 4. Jahr der Entwicklung stehenden Zentralnervensystems. Dem Kliniker steht in der ohne Zweifel multifaktoriellen Genese und dementsprechenden Ausprägung degenerativer Systemerkrankungen ein Forschungsfeld offen, das

sich mit anderen Fachgebieten, insbesonders der Biochemie und Histopathologie, überschneidet. In der hier zur Diskussion gestellten Familie jedoch scheint der zeitliche Faktor des Auftretens der Schädigung von entscheidender Bedeutung und somit eine klinische Demonstration gerechtfertigt. In den gegenständlichen Fällen sei betont, daß es die Umstände erlaubten, das Krankheitsbild in jeder Generation in einer gleichzeitigen längeren klinischen Untersuchung zu beobachten, was nach Kenntnis der uns zugänglichen Literatur für klinisch reine spastische Syndrome mit Anteposition des Leidens — wenn das Syndrom als essentielles familiäres spastisches Syndrom postuliert wird — in gleicher Form nicht zur Publikation gelangte, in unserer Familie reicht die Anteposition bis in die frühe Kindheit.

Die unter der Bezeichnung „familiäre spastische Spinalparalyse" oder „hereditäre familiäre spastische Paraplegie" publizierten Fälle haben ein Manifestationsalter der Einzelfälle, das frühestens jenseits des 3. Lebensjahres liegt, zeigen progressiven Zug und Vorkommen des gleichen Krankheitsbildes in Ascendenz oder Descendenz. Das Fehlen exogener Momente stellt eine absolute Voraussetzung dar, um das Leiden als „essentiell" zu diagnostizieren, während Homotypie der Krankheitsbilder nicht immer vorliegt und zusätzlich klinisch neurologische Ausfälle oder psychiatrische Symptome beschrieben wurden (cerebellare Zeichen, Vorderhornzellsymptome, Opticusaffektionen, extrapyramidale Nebensymptome, epileptische Manifestationen, Schwachsinn und Demenz).

In diesem Zusammenhang sei auf die zusammenfassenden klinischen und insbesondere pathologisch-anatomischen Beobachtungen von G. A. Schwarz verwiesen, der eine tabellarische Literaturübersicht publizierter Fälle im Jahre 1952 veröffentlichte und 1956 ergänzte.

Im Rahmen dieser Demonstration glauben wir uns berechtigt, neben der ersten Gruppe familiären ascendenten und descendenten Vorkommens progressiver Spinalparalyse, auf jene selten zur Beobachtung gekommene zweite Gruppe frühkindlichen Auftretens hinzuweisen, deren Manifestationsalter postnatal und vor dem 3. Lebensjahr liegt. Friedrich wies diesbezüglich auf die Möglichkeit hin, die Fälle der letztgenannten Gruppe — die differentialdiagnostisch das Vorliegen einer Littleschen Erkrankung nahelegen — bei nicht faßbaren perinatalen Schädigungen mit der hereditären spastischen Spinalparalyse in Beziehung zu setzen. Diesbezügliche klinische Beobachtungen reiner spastischer Symptome, die sich in den ersten 3 Lebensjahren manifestieren, wurden, wie bereits erwähnt, von Hohmann 1957 veröffentlicht. Dort betraf das Syndrom zwei Generationen. Auffallend ist in diesen Fällen die fehlende oder nur unwesentliche Progredienz sowie die Homochronie der Manifestationen. Weitere Veröffentlichungen frühkindlichen Auftretens stammen von Schaffer (1922, 1926), Heuyer (1952) und Aceto

(1952). Diese Autoren stellen das reine spastische Syndrom in den Vordergrund, obwohl die berichteten neurologischen Befunde der Fälle nicht immer dem reinen spastischen Syndrom entsprachen. So sind auch die von Bayley sowie Archard u. Fresson, von Lederer und Paskind u. Stone berichteten Fälle mit neurologischen Nebensymptomen bzw. psychischen Störungen verbunden.

Die Besonderheit der seltenen zweiten Gruppe liegt zweifellos auch darin, daß das Krankheitsbild sich — mit Ausnahme der von Hohmann beobachteten Familie — lediglich in der Geschwisterreihe als familiäres Syndrom darstellt und damit von der erstgenannten Gruppe abgrenzt.

Barolin veröffentlichte 1960 ein familiäres spastisches Syndrom, in dem eine Anteposition des Leidens bis in die frühe Kindheit angegeben wird, wobei jedoch diese Anteposition einen zur Zeit der nur ambulanten Untersuchung bereits 32jährigen Mann betraf, bei dem auf Grund des Geburtsverlaufs die Möglichkeit eines Morbus Little auf Basis einer natalen Cerebralschädigung nicht auszuschließen ist. Barolin konnte jedoch — ebenso wie es uns nicht möglich war — keine seiner Familie entsprechende Falldemonstration in der ihm zugänglichen Literatur finden. Seine Veröffentlichung würde aber die Möglichkeit einer Einteilung spastischer Spinalparalysen in die genannten beiden Gruppen noch nicht völlig ausschließen, da jener Fall, auf den die Anteposition sich bezieht, in den ersten Lebensjahren keiner neurologischen Durchuntersuchung unterzogen wurde. Somit wäre jene Einteilung, in der sich eine erste Gruppe familiären ascendenten und descendenten sowie progressiven Vorkommens mit frühesten Manifestationen im 3.—6. Lebensjahr von einer ebenfalls familiären zweiten Gruppe mit Manifestationsalter vor dem 3. Lebensjahr und vorwiegend die Geschwisterreihe betreffend sowie stationärem Verlauf, nicht ganz von der Hand zu weisen. Inwieweit jedoch die nunmehr von uns in drei Generationen gleichzeitig beobachtete und — sofern es die Umstände weiter erlauben — laufend kontrollierte Familie als verbindender Übergang zwischen den beiden Gruppen anzusehen ist, kann nicht vorausgesagt werden. Die starke Anteposition des dominanten Erbganges erlaubt die gleichzeitige Beobachtung des Leidens in den drei Generationen. Jener Erbfaktor, der das Leiden im 17. Lebensjahr des Vaters, der zum Zeitpunkt der Untersuchung $2\frac{1}{3}$ Jahre alten M. T. und im 24. Lebensjahr der Großmutter des genannten Kindes manifest machte, führte in der Ascendenz zur Degeneration des corticospinalen Neurons. Im Falle der $2\frac{1}{3}$ Jahre alten M. T. vielleicht zu einer primären Reifungsstörung oder partiellen Agenesie der Pyramidenbahnen. Offen bliebe das Schicksal des Kindes, wenn wir die Familie in die genannten beiden Gruppen einordnen wollten. Die Progredienz des Leidens in der Ascendenz würde sie zur ersten Gruppe zugehörig erscheinen und ebenso Progredienz erwarten lassen. Dagegen spricht die so frühe Manifestation

des Leidens, die für die zweite Gruppe typisch und prognostisch auf Grund des stationären Verhaltens der Erkrankung günstiger ist.

Die beschriebene Familie zeigt das bereits erwähnte Phänomen der Anteposition, das in der medizinischen Genetik als Antizipation der Erbleiden in jüngster Zeit unter neuen Gesichtspunkten (LENZ 1961) wieder besondere Beachtung findet. LENZ weist darauf hin, daß — von Erbleiden abgesehen, die keine Antizipation zeigen — die Antizipation auf einem Ausleseeffekt beruhen könnte, der dadurch zustandekommt, daß nur diejenigen Mitglieder der Ascendenz erfaßt werden, die Kinder zeugen, wodurch die Auslese von Späterkrankten zustandekommt, deren Nachkommen sich durch den mit dem frühen Auftreten eines neurologischen Erbleidens verbundenen sozialen Verfalles nicht mehr fortpflanzen. Ist der Krankheitsfall des Kindes M. T. in seinem Verlauf stationär bzw. prognostisch günstig, wie es für die genannte zweite Gruppe charakteristisch ist, dann träfe im gegenständlichen Fall der mit der Antizipation verbundene Ausleseeffekt nicht zu.

Die spastische Spinalerkrankung stellt den Prototyp einer Systemerkrankung des ersten motorischen Neurons dar, ebenso wie die spinale progressive Muskelatrophie den Prototyp der Systemerkrankung des zweiten Neurons darstellt. Jedoch steht heute einwandfrei fest, daß es nicht nur zwischen diesen beiden Erkrankungen in Form der amyotrophen Lateralsklerose und Bulbärparalysen Zusammenhänge gibt, sondern auch Übergänge zu den Heredoataxien und anderen degenerativen Systemerkrankungen. Dennoch nehmen die als spastische Spinalparalysen beschriebenen Krankheitsbilder oft eine gewisse Sonderstellung ein. Es sei nur erwähnt, daß KURLAND u. MULDER in ihren ausgedehnten Untersuchungen der Bevölkerung auf den Marianeninseln hunderte amyotrophe Lateralsklerosen und auch progressive Muskelatrophien sahen, jedoch keine essentiellen spastischen Spinalparalysen.

Zweifellos ist es lediglich eine Frage der Zeit, bis Systemerkrankungen und degenerativ hereditäre Leiden als Stoffwechselerkrankungen beschrieben werden können. Dafür mag der Wert einer solchen Demonstration gering sein. Wir sind jedoch der Meinung, daß zum vollen Verständnis des Schicksalhaften einer Stoffwechselerkrankung und deren Weiterentwicklung auch Familienzusammenhänge und Einzelfälle weiterhin von klinischem Interesse sind, wozu diese Demonstration beitragen sollte.

Zusammenfassung

Es wird über ein in drei Generationen gleichzeitig zur stationären Beobachtung gelangtes spastisches Syndrom berichtet. Die Erfassung der als Erbleiden anzusprechenden Krankheit in der Ascendenz gelang an Hand des erkrankten Kindes, dessen paraspastisches Symptomenbild bereits vor Vollendung des 1. Lebensjahres erkannt wurde. Das so frühe

Auftreten eines auf Grund der klinischen Untersuchung „essentiellen" spastischen Syndroms gibt Gelegenheit zur Besprechung einer diagnostischen Unterteilung innerhalb spastischer Systemerkrankungen nach Beginn, Verlauf, Erbgang und Familiarität, wobei zwei Gruppen abgegrenzt werden können, die sich besonders durch Manifestationsalter und Prognose unterscheiden.

Die Besonderheit des gegenständlichen neurologischen familiären Leidens liegt darin, daß die frühe Manifestation der Erkrankung beim Kinde eine Einordnung in die besprochenen Gruppen noch nicht zuläßt und somit die Prognose der Erkrankung offen bleibt bzw. daß das demonstrierte spastische familiäre Syndrom eine mögliche Verbindung der beiden Gruppen annehmen ließe.

Literatur

Aceto, G.: Minerva pediat. (Torino) **4**, 491 (1952).

Archard, Ch., and H. Fresson: J. nerv. ment. Dis. **24**, 296 (1897).

Barolin, G.: Wien. Z. Nervenheilk. **13**, 95 (1960).

Bayley, W. D.: J. nerv. ment. Dis. **24**, 697 (1897).

Bremer, F. W.: Arch. Psychiat. **66**, 477 (1922).

Charcot, J. M., u. W. Erb.: zit. n. O. Bumke u. O. Foerster: Handbuch der Neurologie, Bd. 16, S. 605 (Spastische Spinalparalyse von K. Schaffer). Berlin: Springer 1936.

Erb, W.: Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 11. Leipzig: Vogel 1878.

— u. J. M. Charcot: zit. n. G. Bodechtel u. A. Schrader: Die spastische Spinalparalyse in v. G. Bergmann, W. Frey u. H. Schwiegk; Handbuch der Inneren Medizin, Bd. 5/2, S. 483. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953.

Friedrich, G.: in O. Lubarsch, R. Rössle u. F. Henke: Handbuch der pathologischen Anatomie und Histologie Bd. 13/1, Bandteil A, S. 989. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.

Heuyer, G., S. Lebovici et C. Seignot: Arch. franç. Pediat. **9**, 62 (1952).

Hohmann, H.: Nervenarzt **28**, 323 (1957).

Kurland, L. T.: Proc. Mayo Clin. **32**, 449 (1957).

— Vortrag in der Gesellschaft für Neurologie und Psychiatrie, Wien, Dezember 1960.

— and D. W. Mulder: Neurology (Minneap.) **4**, 355, 438 (1954).

— — Proc. Mayo Clin. **29**, 666 (1954).

— — Neurology (Minneap.) **5**, 182, 249 (1955).

Lederer, R.: Mitt. Ges. inn. Med. Kinderheilk. **11**, 70 (1912).

Lenz, W.: Medizinische Genetik, S. 44. Stuttgart: Thieme 1961.

Paskind, H. A., and T. T. Stone: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **30**, 481 (1933).

Schaffer, K.: Arch. Psychiat. **77**, 675 (1926).

— Dtsch. Z. Nervenheilk. **73**, 101 (1922).

— Handbuch der Neurologie, Bd. 16, S. 605. Berlin: Springer 1936.

Schwarz, G. A.: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **68**, 655 (1952); **75**, 144 (1956).

Strümpell, A.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **4**, 173 (1893); **27**, 291 (1904).

— zit. n. O. Bumke u. O. Foerster: Handbuch der Neurologie, Bd. 16, S. 605. (Spastische Spinalparalyse von K. Schaffer). Berlin: Springer 1936.

Dr. W. Sluga, Dozent Dr. H. Tschabitscher,
Psychiatrisch-neurologische Universitätsklinik Wien,
Dozent Dr. E. Zweymüller, Wien IX, (Österreich) Lazarettgasse 14,
Universitäts-Kinderklinik

Autorenverzeichnis

Aufmkolk, H., s. Stickl, H. S. 583

Bachmann, K., s. Gutheil, H. S. 569
Bässler, R., F. K. Friederiszick u. C. Meyer, Zur Pathologie und Klinik der hämorrhagischen und nekrotisierenden Säuglingsenteritis durch Escherichia coli O 127: B 8. S. 343
Becker, I., u. J. Gleiss, Azurgranulierte Lymphocyten in Venen- und Capillarblut kranker Kinder S. 66
Bergér, H.,s. Ehni, L.,G. Hildebrandt, u. G. Hildebrandt-Evers S. 100
Boda, D., u. L. Murányi, Über die Verwendbarkeit von Standard-Bikarbonat im Kindesalter zur Bestimmung der metabolischen Komponente im Säure-Basenstoffwechsel S. 406
— — Der Wert der gleichzeitigen Standard-Bikarbonat- und CO_2-Druckbestimmung für die Diagnose klinischer Säure-Basengleichgewichtsstörungen S. 413
Boehncke, H., u. W. Lenz, Ullrich-Turner-Syndrom bei zwei Schwestern. S. 197
Bohlmann, H.-G., s. Gleiss, J. S. 358
Brüster, H., u. A. Mingers, Untersuchungen über die Existenz des Antithrombins IV im menschlichen Plasma. S. 397
— s. Huth, E. S. 277
Burmeister, W., s. Romahn, A., u. J. B. Mayer. S. 210

Damerow, R., Über die thrombocytären Autosensibilisierungen. S. 493
Dieckhoff, J., s. Theile, H. S. 141
Dominok, G. W., u. H. Kirchmair, Familiäre Häufung von Fehlbildungen der Arhinencephaliegruppe. S. 19
Dressler, F., u. H. Mellerowicz, Atmung und Kreislauf gesunder Schulkinder bei einer submaximalen ergometrischen Leistung von 1 Watt/1 kg Körpergewicht. S. 31
Dux, E., s. Iványi, Gy., u. M. Illyés. S. 378

Ehni, L., G. Hildebrandt, G. Hildebrandt-Evers u. H. Bergér, Grundlagen für die oscillographische Diagnostik im Wachstumsalter. Unter besonderer Berücksichtigung der Aortenisthmusstenose. S. 100
Friederiszick, F. K., s. Bässler, R., u. C. Meyer. S. 343
Fuhrmann, W., Zur Deutung der Atypien der rechtsventrikulären Erregungsausbreitung im Elektrokardiogramm des Kindes. S. 154

Gleiss, J., u. H.-G. Bohlmann, Zur Begrenzung der Sauerstoffkonzentration in geschlossenen Inkubatoren mit Hilfe eines automatischen, verlustfrei arbeitenden Begrenzers. S. 358
— s. Becker, I. S. 66
Graser, F., Zur Windkesselelastizität im frühen Kindesalter. S. 255
Gutheil, H., u. K. Bachmann, Zur Ätiologie angeborener Herzfehler. Mitteilung einer Beobachtung über gehäuftes Vorkommen von angeborenen Herzfehlern in einer Familie. S. 569

Haferland, W., Hämangiomatose im Pfortadergebiet als Kasabach-Merrittsches Syndrom. S. 125
Hellbrügge, Th., s. Rutenfranz, J., u. E. Keilhacker. S. 317
Hildebrandt, G., s. Ehni, L., G. Hildebrandt-Evers u. H. Berger. S. 100
Hildebrandt-Evers, G., s. Ehni, L., G. Hildebrandt u. H. Bergér. S. 100
Hövels, O., O. G. Thilenius u. S. Jordan, Untersuchungen zum Calcium- und Phosphatstoffwechsel Frühgeborener. II. Mitteilung. Der Einfluß des Angebotes, der Grundnahrung und des Calcium-Phosphorquotienten der Zufuhr auf die Phosphorretention. S. 217
— s. Liersch, E. S. 286
Hupka, K., s. Wenger, R., E. Kriehuber u. H. Mösslacher. S. 440
Huth, E., u. H. Brüster, Zum elektronenmikroskopischen Bild des eosinophilen Granulocyten. S. 277

Illyés, M., s. Iványi, Gy., u. E. Dux. S. 378

Iványi, Gy., E. Dux u. M. Illyés, Untersuchungen über die Phagocytosebereitschaft der Leukocyten von an interstitieller Pneumonie erkrankten Säuglingen. S. 378

Jochmus, I., u. H. Jochmus, Zum Krankheitsbild der tuberösen Sklerose. Psychopathologische und opthalmologische Beobachtungen. S. 543

Jochmus, H., s. Jochmus, I. S. 543

Jordan, S., s. Hövels, O. u. O. G. Thilenius. S. 217

Keilhacker, E., s. Rutenfranz, J., u. Th. Hellbrügge. S. 317

Kirchmair, H., s. Dominok, G. W. S. 19

Klimt, F., Das Keuchhustenblutbild. Eine Studie an 319 stationär behandelten Patienten. S. 423

— Die Keuchhustenlunge im Röntgenbild. Befunde bei 319 keuchhustenkranken Kindern. S. 633

Knorr, D., u. I. E. Wehrheim, Über das Verhalten der elektrophoretischen Serum-Lipoproteidfraktionen bei Hepatitis epidemica im Kindesalter. S. 308

Koch, Fr., H. E. Schultze u. G. Schwick, Über angeborene Defekte humoraler und cellulärer Abwehr. Antikörpermangelsyndrom-Plasmocytopenie, Lymphocytopenie, Neutrocytopenie. S. 227

König, H., Untersuchungen über Bilirubintransportstörungen im Hinblick auf die Kernikterusgefährdung Frühgeborener und Neugeborener. S. 387

Krepler, P., Zur diätetischen Dyspepsieprophylaxe. S. 525

Kriehuber, W., s. Wenger, R., K. Hupka u. H. Mösslacher. S. 440

Krug, H., Über die Reticulose im Kindesalter. S. 83

Künzer, W., Untersuchungen über den Mangel an serumständigen thromboplastinbildenden Faktoren im Nabelvenenblut. S. 364

Lenz, W., s. Boehncke, H. S. 197

Liebscher, S., Sind die im Darm des mit Muttermilch ernährten Säuglings vorherrschenden Bifidusbakterien als nützliche Vitaminlieferanten für den Säuglingsorganismus anzusehen? S. 265

Liersch, E., u. O. Hövels, Progressive Osteolyse der Hand- und Fußwurzelknochen. Kasuistischer Beitrag zur Kenntnis der carpotarsalen Osteodystrophien. S. 286

Matthes, A., Die psychomotorische Epilepsie im Kindesalter. I. Mitteilung. S. 455

— Die psychomotorische Epilepsie im Kindesalter. II. Mitteilung. S. 472

— Die psychomotorische Epilepsie im Kindesalter. III. Mitteilung. S. 668

Mayer, J. B., s. Romahn, A. u. W. Burmeister. S. 210

Mebold, R., s. Spranger, J. S. 518

Mellerowicz, H., s. Dressler, F. S. 31

Mewes, U., s. Schreiter, G. S. 72

Meyer, C., s. Bässler, R., u. F. K. Friederiszick. S. 343

Mingers, A., s. Brüster, H. S. 397

Mösslacher, H., s. Wenger, R., K. Hupka u. E. Kriehuber. S. 440

Murányi, L., s. Boda, D. S. 406, 413

Plenert, W., Die Entwicklung des subcutanen Fettgewebes im frühen Kindesalter. S. 599

— s. Zöllner, H. S. 623

Rave, I., u. H. Rodeck, Untersuchungen zur Frage der Tag-Nacht-Schwankungen des Blutzuckers im Kindesalter. S. 161

Rodeck, H., s. Rave, I. S. 161

Romahn, A., W. Burmeister u. J. B. Mayer, Papierchromatographische Untersuchung des Aminosäuregehalts von Bacterium bifidum. S. 210

Rominger, E., Alfred Nitschke zum Gedächtnis. S. 1

Rutenfranz, J., Th. Hellbrügge u. E. Keilhacker, Über das Verhalten des Blutdruckes von Kindern und Jugendlichen bei körperlicher Aktivität und in Ruhe. I. Mitteilung: Veränderungen des Blutdruckes bei körperlicher Arbeit. S. 317

Schlange, H., Vergleichende klinische Untersuchungen mit psychologischen Tests. III. Mitteilung: Elektrencephalogramm und „Draw a man-Test" Goode-

noughs, „Mann-Zeichen-Test" Zilers. S. 7
— Vergleichende klinische Untersuchungen mit psychologischen Tests. IV. Mitteilung. Elektrencephalogramm und Baumtest von K. Koch sowie Intelligenztests und zusammenfassende Betrachtungen über die vergleichenden Untersuchungen. S. 176
Schreiter, G., u. U. Mewes, Clearanceuntersuchungen zum Tag- und Nacht-Rhythmus der Nierenfunktion. S. 72
Schultze, H. E., s. Koch, Fr., u. G. Schwick. S. 227
Schwick, G., s. Koch, Fr., u. H. E. Schultze. S. 227
Sluga, W., H. Tschabitscher u. E. Zweymüller, Diagnostische Beurteilung eines familiären spastischen Syndroms. S. 686
Spranger, J., Untersuchungsergebnisse über Polymyxin B in vivo und in vitro. I. Über die klinische Wirksamkeit von Polymyxin B bei der Behandlung von Säuglings-Enteritiden durch Escherichia coli O 127:B 8. S. 505
— u. R. Mebold, Untersuchungsergebnisse über Polymyxin B in vivo und in vitro. II. Interferenz ungesättigter Fettsäuren mit der Wirkung von Polymyxin B, unter besonderer Berücksichtigung des enteropathogenen E. Coli O 127:B 8. S. 518
Stickl, H., u. H. Aufmkolk, Neuraminsäurehaltige Körpersubstanzen in ihrer Wirkung auf das Bakterienwachstum. Ein Beitrag über Natur und Vorkommen unspezifischer Resistenzfaktoren. S. 583

Theile, H., u. J. Dieckhoff, Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Periston N auf die Bilirubin-Encephalopathie. S. 141
Thilenius, O. G., s. Hövels, O., u. S. Jordan. S. 217
Tolckmitt, W., Untersuchungen über die proteolytische Aktivität des Magensaftes bei Kindern. S. 57
Tschabitscher, H., s. Sluga, W. u. E. Zweymüller. S. 686

Wechselberg, K., Funktionsphonokardiographische Analyse akzidenteller systolischer Herzgeräusche im Kindesalter. S. 653
Wehrheim, I. E., s. Knorr, D. S. 308
Wenger, R., K. Hupka, E. Kriehuber und H. Mösslacher, Zur Diagnostik abnorm mündender Lungenvenen. S. 440

Zöllner, H., Untersuchungen zur Lipidbestimmung im Blutserum nach dem Prinzip der Mikromethode von Swahn. S. 50
— u. W. Plenert, Studien über Serumlipide im Kindesalter. I. Die Schwankungen der Serumlipide bei gesunden Kindern. S. 623
Zweymüller, E., s. Sluga, W., u. H. Tschabitscher. S. 686